

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046008**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|-----------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>A61K 9/00</i> (2006.01) |
| 2024.01.31 | | <i>A61K 31/00</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>A61K 47/10</i> (2017.01) |
| 202192129 | | <i>A61K 47/18</i> (2017.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>A61K 47/22</i> (2006.01) |
| 2020.01.30 | | <i>A61P 9/00</i> (2006.01) |

(54) **КОНЦЕНТРИРОВАННЫЕ ЖИДКИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ
ФУРОСЕМИДА И СПОСОБЫ ИХ ВВЕДЕНИЯ**

- | | |
|---|---|
| (31) 62/799,215 | (56) WO-A1-2014165660 |
| (32) 2019.01.31 | Anonymous: "Benzyl Alcohol" In: "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 1 January 2006 (2006-01-01), XP055682028, page 69 |
| (33) US | STRICKLEY R.G.: "SOLUBILIZING EXCIPIENTS IN ORAL AND INJECTABLE FORMULATIONS", PHARMACEUTICAL RESEARCH, SPRINGER NEW YORK LLC, US, vol. 21, no. 2, 1 February 2004 (2004-02-01), pages 201-230, XP009035738, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1023/B:PHAM.0000016235.32639.23, the whole document, page 209, table II |
| (43) 2021.10.19 | |
| (86) PCT/US2020/015799 | |
| (87) WO 2020/160210 2020.08.06 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭсСиФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНК.
(US) | |
| (72) Изобретатель:
Гросси Альфредо, Костраба Бритт,
Огунлее Олатокумбо О. Лука, Терри
Шеннон, Коппенхаген Франсискус
(US) | |
| (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU) | |

-
- (57) В изобретении частично раскрыты жидкие фармацевтические составы, содержащие фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль, один или более фармацевтически приемлемых наполнителей и фармацевтически приемлемый буфер. Также раскрыты способы лечения застоя, отека, перегрузки жидкостью или гипертензии у нуждающегося в нем пациента.

B1

046008

046008

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По заявке на данное изобретение испрашивается преимущество приоритета по предварительной заявке U.S. № 62/799215, поданной 31 января 2019 г., содержание которой во всей своей полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Уровень техники

Фуросемид, типичный петлевой диуретик, можно использовать для лечения гипертензии, отека и родственных патологических состояний, включая декомпенсированную сердечную недостаточность. Фуросемид обычно используют для лечения и/или преодоления отека, связанного с сердечной, почечной и печеночной недостаточностью или расстройством, например застойной сердечной недостаточности. Н. Bundgaard, Т. Norgaard, N.M. Nielsen, "Photodegradation and hydrolysis of furosemide and furosemide esters in aqueous solutions", International Journal of Pharmaceutics, 42, 217 (1988).

Пероральная биодоступность, и поэтому пероральная эффективность, фуросемида является ограниченной. Фуросемид обычно вводят парентерально и перорально, хотя сильно меняющееся пероральное всасывание происходит вследствие совместного влияния ограниченной растворимости и сниженной стабильности в кислой среде. В. Devarakonda, D.P. Otto, A. Judefeind, R.A. Hill, M.M. de Villiers, "Effect of pH on the solubility and release of furosemide from polyamidoamine (PAMAM) dendrimer complexes", International Journal of Pharmaceutics, 345, 142 (Dec. 10, 2007). Соответственно, фуросемид обычно вводят внутривенно или внутримышечно большинству пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью или другими формами более сильного отека.

Для внутривенного введения фармацевтического лекарственного средства, такого как фуросемид, необходим подготовленный медицинский специалист для установки катетера и введения раствора лекарственного средства. В отличие от этого, подкожное введение фармацевтического лекарственного средства можно провести с помощью устройств для автоматической инъекции и/или мини-насосом или подкожных инъекций или вливаний, что позволяет провести введение пациентом или лицом, осуществляющим уход, например, дома. Подкожное введение фуросемида пациентом или лицом, осуществляющим уход, также может обеспечить более оптимальное терапевтическое введение и полную дозу и обеспечить более подходящий фармакокинетический и фармакодинамический профиль и результат для пациента.

При подкожном введении дискомфорт и боль во время введения следует свести к минимуму, чтобы исключить плохое соблюдение пациентом режима лечения. Факторы, которые влияют на боль и дискомфорт, ощущаемые пациентом при, во время или после подкожного введения, включают вводимый путем инъекции объем, pH препарата и осмотичность или тоничность препарата. Кроме того, такой препарат должен быть стабилен в растворе, чтобы он был легко доступен для применения и/или его можно было бы ввести в разные дозирующие устройства.

Поэтому необходимы улучшенные фармацевтические составы, содержащие фуросемид, которые обладают достаточной концентрацией фуросемида и находятся при подходящем pH и осмоляльности, например, для обеспечения проведения подкожного введения фуросемида.

Сущность изобретения

Одним объектом настоящего изобретения является жидкий фармацевтический состав фуросемида или его фармацевтически приемлемой соли.

В различных вариантах осуществления настоящего изобретения жидкий фармацевтический состав содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов;
- (iii) фармацевтически приемлемый буфер,

где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом составе равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления pH жидкого фармацевтического препарата равен от примерно 6,5 до примерно 8,5.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жидкий фармацевтический состав содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) от примерно 0,1 до примерно 30% (мас./мас.) одного или более фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: этанол, бензиловый спирт, глицерин, N-метилпирролидон (NMP), хлорид натрия, полиэтиленгликоль (PEG), пропиленгликоль, полисорбат, поливинилпирролидон (PVP), циклодекстрин и любая их комбинация; и
- (iii) от примерно 25 до примерно 500 мМ фармацевтически приемлемого буфера, выбранного из группы, состоящей из гистидина, цитрата, фосфата натрия, фосфата калия, трометамина или его фармацевтически приемлемой соли и любой их комбинации,

где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом составе равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл и pH жидкого фармацевтического препарата равен от примерно 6,5 до примерно 8,5.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жидкий фармацевтический состав содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;

- (ii) бензиловый спирт и
- (iii) фармацевтически приемлемый буфер,

где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом составе равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жидкий фармацевтический состав содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) N-метилпирролидон (NMP) и
- (iii) фармацевтически приемлемый буфер,

где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом составе равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жидкий фармацевтический состав содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) бензиловый спирт;
- (iii) N-метилпирролидон (NMP) и
- (iv) фармацевтически приемлемый буфер,

где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом составе равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жидкий фармацевтический состав содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;
 - (ii) от примерно 0,1 до примерно 10% (мас./мас.) бензинового спирта и
 - (iii) от примерно 25 до примерно 250 мМ трометамин или его фармацевтически приемлемой соли,
- где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом составе равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жидкий фармацевтический препарат содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;
 - (ii) от примерно 0,1 до примерно 10% (мас./мас.) N-метилпирролидона;
 - (iii) от примерно 0,1 до примерно 10% (мас./мас.) бензинового спирта и
 - (iv) от примерно 25 до примерно 250 мМ трометамин или его фармацевтически приемлемой соли,
- где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом составе равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл.

Другим объектом настоящего изобретения является разовая доза жидкого фармацевтического состава фуросемида или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения разовая доза жидкого фармацевтического состава содержит:

- (i) от примерно 10 до примерно 200 мг фуросемида или его фармацевтически приемлемой соли;
- (ii) от примерно 0,1 до примерно 30% (мас./мас.) одного или большего количества фармацевтически приемлемых эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из следующих: этанол, бензиловый спирт, глицерин, N-метилпирролидон (NMP), хлорид натрия, полиэтиленгликоль (PEG), пропиленгликоль, полисорбат, поливинилпирролидон (PVP), циклодекстрин и любая их комбинация; и
- (iii) от примерно 25 до примерно 500 мМ фармацевтически приемлемого буфера, выбранного из группы, состоящей из гистидина, цитрата, фосфата натрия, фосфата калия, трометамин или его фармацевтически приемлемой соли и любая их комбинация,

где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом составе равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл и где pH жидкого фармацевтического препарата равен от примерно 6,5 до примерно 8,5.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, разовая доза жидкого фармацевтического состава содержит:

- (i) от примерно 10 до примерно 200 мг фуросемида или его фармацевтически приемлемой соли;
 - (ii) от примерно 0,1 до примерно 10% (мас./мас.) бензинового спирта и
 - (iii) от примерно 25 до примерно 250 мМ трометамин или его фармацевтически приемлемой соли,
- где концентрация фуросемида в разовой дозе жидкого фармацевтического препарата равна от примерно 40 до примерно 200 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, разовая доза жидкого фармацевтического состава содержит:

- (i) от примерно 10 до примерно 200 мг фуросемида или его фармацевтически приемлемой соли;
 - (ii) от примерно 0,1 до примерно 10% (мас./мас.) N-метилпирролидона;
 - (iii) от примерно 0,1 до примерно 10% (мас./мас.) бензинового спирта и
 - (iv) от примерно 25 до примерно 250 мМ трометамин или его фармацевтически приемлемой соли,
- где концентрация фуросемида в разовой дозе жидкого фармацевтического состава равна от при-

мерно 40 до примерно 200 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления жидкий фармацевтический состав или разовая доза жидкого фармацевтического состава содержит одно или большее количество следующих: воду; регулятор pH и регулятор осмоляльности.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения застоя, отека, перегрузки жидкостью или гипертензии у нуждающегося в нем пациента, способ, включающий введение пациенту жидкого фармацевтического препарата или разовой дозы жидкого фармацевтического препарата, описанного в настоящем изобретении.

Другим объектом настоящего изобретения является набор для лечения застоя, отека, перегрузки жидкостью или гипертензии, включающий жидкий фармацевтический состав или разовую дозу жидкого фармацевтического состава, описанного в настоящем изобретении.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к жидким фармацевтическим составам и разовым дозам жидких фармацевтических составов, содержащим фуросемид, содержащим его медицинским наборам и способам применения жидких фармацевтических составов и разовых доз жидких фармацевтических составов для лечения медицинских нарушений, например, застоя, отека, перегрузки жидкостью или гипертензии у нуждающегося в нем пациента. В частности, настоящее изобретение может предоставить фармацевтические составы, обладающие увеличенной концентрацией фуросемида или его фармацевтически приемлемой соли, с использованием одного или более фармацевтически приемлемых инертных наполнителей вместе с фармацевтически приемлемым буфером, который может поддерживать подходящий для введения пациенту pH.

Определения

Для облегчения понимания настоящего изобретения ниже определен ряд терминов и выражений.

Если не приведены другие определения, все технические и научные термины, использующиеся в настоящем изобретении, обладают теми же значениями, которые обычно понимает специалист с общей подготовкой в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Аббревиатуры, использующиеся в настоящем изобретении, обладают обычными для химии и биологии значениями. Химические структуры и формулы, приведенные в настоящем изобретении, получены по стандартным правилам химической валентности, известной в химии.

Термины в единственном числе при использовании в настоящем изобретении означают "один или большее количество" и включают термины во множественном числе, если это не противоречит контексту.

В настоящем документе, если указано, что элемент или компонент включен в список указанных элементов или компонентов и/или выбран из него, следует понимать, что элемент или компонент может представлять собой любой из указанных элементов или компонентов или элемент или компонент может быть выбран из группы, состоящей из двух или большего количества указанных элементов или компонентов.

Кроме того, следует понимать, что элементы и/или особенности композиции или способа, описанного в настоящем изобретении, можно объединить разными путями без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения, явно или неявно указанного в настоящем изобретении. Например, если дана ссылка на конкретное соединение, это соединение можно использовать в различных вариантах осуществления композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, и/или в способах, предлагаемых в настоящем изобретении, если иное не следует из контекста. Другими словами, в настоящем документе варианты осуществления описаны и представлены таким образом, что это позволяет явно и четко описывать и изображать, но предполагается, что варианты осуществления можно разным образом объединять или разделять без отклонения от сущности настоящего изобретения. Например, следует понимать, что все признаки, описанные и представленные в настоящем изобретении, можно применять ко всем аспектам настоящего изобретения, описанным и представленным в настоящем изобретении.

Следует понимать, что выражение "по меньшей мере один из" включает по отдельности каждый из объектов, указанных после этого выражения и разные комбинации двух или большего количества указанных объектов, если иное не следует из контекста и применения. Выражение "и/или" применительно к трем или большему количеству указанных объектов следует понимать, как обладающее таким же значением, если иное не следует из контекста.

Применение терминов "включают", "включает", "включая", "имеет", "имеют", "содержит", "содержат", или "содержащий", включая их грамматические эквиваленты, обычно следует понимать, как допускающие изменения и не ограничивающие, например, не исключающие дополнительные не указанные элементы или стадии, если иное специально не указано или не следует из контекста.

При использовании термина "примерно" перед количественным значением настоящее изобретение также включает само конкретное количественное значение, если специально не указано иное. При использовании в настоящем изобретении термин "примерно" означает отклонение в $\pm 10\%$ от номинального значения, если не указано иное и если иное не следует из контекста.

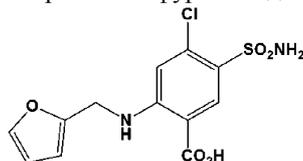
В различных частях в настоящем описании значения раскрыты в виде групп или диапазонов. Пред-

полагается, что описание включает все и каждые отдельные подкомбинации элементов таких групп или диапазонов. Например, целое число в диапазоне от 0 до 40 специфически указывает на раскрытие по отдельности значений 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 и 40, и целое число в диапазоне от 1 до 20 специфически указывает на раскрытие по отдельности значений 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20.

Применение любых и всех примеров или типичных выражений в настоящем изобретении, например "такой как" или "включая", предназначено просто для лучшей иллюстрации настоящего изобретения и не налагает ограничение на объем настоящего изобретения, если не указано иное. Никакое выражение в описании не следует считать включающим незаявленный элемент, существенный для осуществления настоящего изобретения.

При использовании в настоящем изобретении "соединение" (включая специально названное соединение, например, фуросемид) означает само соединение и его фармацевтически приемлемые соли, если иное не следует из контекста описания или явно ограничено одной конкретной формой соединения, например, самого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

При использовании в настоящем изобретении "фуросемид" означает соединение формулы



и его фармацевтически приемлемые соли.

Такие соли могут включать, но не ограничиваются только ими, натриевую соль фуросемида и четвертичную аммониевую соль фуросемида. Фуросемид может называться, например, как фуросемид, 5-(аминсульфонил)-4-хлор-2-[(2-фуранилметил)амино]бензойная кислота, или может использоваться название IUPAC, 4-хлор-2-(фуран-2-илметиламино)-5-сульфамойлбензойная кислота, или может использоваться обычное торговое название, Lasix®.

При использовании в настоящем изобретении термины "субъект" и "пациент" означают организмы, подвергающиеся лечению способами и/или композициями, описанными в настоящем изобретении. Такие организмы предпочтительно представляют собой млекопитающих (например, мышей, обезьян, лошадей, крупный рогатый скот, свиней, собак, кошек и т.п.) и более предпочтительно людей.

При использовании в настоящем изобретении "буфер" означает водный раствор, в котором поддерживается постоянное значение pH. Буфер может включать "буферный реагент", такой как слабая кислота и ее соль или слабое основание и его соль, что способствует поддержанию постоянного значения pH. Примеры буферов, используемых в фармацевтических препаратах, включают бикарбонатные буферы, карбонатные буферы, цитратные буферы, гистидиновые буферы, фосфатные буферы, тартратные буферы, трис-(гидрокси-метил)аминометановые (или 2-амино-2-гидрокси-метилпропан-1,3-диольные [(HOCH₂)₃CNH₂]) буферы и их комбинации. Некоторые из этих буферов являются подходящими для фармацевтических препаратов, вводимых подкожно.

трис-(Гидрокси-метил)аминометановый или трис-(гидрокси-метил)аминометановый буфер можно назвать как "TRIS", "Tris", "Tris-буфер", "Tris-амин", "THAM", "триметамин" и использовать другие названия. Кроме того, многие буферы и/или буферные системы могут включать Tris или его фармацевтически приемлемую соль, и их можно использовать в настоящем изобретении, например забуференный посредством Tris физиологический раствор ("TBS"), Tris-гидрохлоридный буфер ("Tris-HCl"), основание Tris (pH 10,6), Tris/борат/этилендиаминтетраацетатный ("EDTA") буфер ("TBE") и tris/ацетат/EDTA буфер ("TAE"). Основание Tris часто используют с Tris-HCl для получения буферов Tris-буферы с желательным pH. Кроме того, настоящее изобретение может включать родственные Tris соединения, например соединения, образованные из Tris или структурно родственные Tris, которые могут действовать как буфер.

При использовании в настоящем изобретении "тоничность" означает ионную силу или концентрацию ионов в растворе, например, фармацевтического препарата. Тоничность часто измеряют молярностью ("М"). При использовании в настоящем изобретении "изотонический раствор", "изотонический препарат", "изотонический фармацевтический препарат" и фармацевтический препарат, который является "изотоническим", относится к раствору или препарату, который обладает такой же концентрацией ионов, как концентрация ионов, находящихся в жидкостях организма, или близкой к ней.

При использовании в настоящем изобретении "физиологическое значение pH" означает pH, равный примерно 7,4.

При использовании в настоящем изобретении "осмотичность" и "осмоляльность" означают осмотическое давление раствора, например, фармацевтического препарата. Осмотичность часто измеряют осмолярностью ("осм/л" или "осмМ") или осмоляльностью ("осм/кг"), что можно использовать взаимозаменяемым образом в настоящем изобретении. При измерении снижения температуры замерзания наблю-

дающее значение представляет собой осмоляльность раствора. В отличие от тоничности, осмотичность соответствует неионизированным растворенным веществам в растворе, так что, если они содержатся, осмоляльность или осмоляльность раствора больше, чем тоничность. Осмоляльность жидкого фармацевтического препарата, описанного в настоящем изобретении, можно измерить, например, по методике давления пара.

При использовании в настоящем изобретении "изоосмотический раствор", "изоосмотический препарат", "изоосмотический фармацевтический препарат" и фармацевтический препарат, который является "изоосмотическим" относится к раствору или препарату, который обладает такой же концентрацией растворенных веществ, как концентрация находящихся в жидкостях организма, или близкой к ней. В некоторых вариантах осуществления жидкий фармацевтический препарат, который является "изоосмотическим", может обладать осмоляльностью в диапазоне от примерно 275 до примерно 350 мосм или когда осмоляльность препарата находится в диапазоне от примерно 275 до примерно 350 мосм/кг.

При использовании в настоящем изобретении "регулятор осмоляльности" и "осмотический агент" означают фармацевтически приемлемое соединение, которое можно добавить к жидкому фармацевтическому препарату, описанному в настоящем изобретении, для измерения осмоляльности жидкого фармацевтического препарата.

При использовании в настоящем изобретении "фармацевтически приемлемое" означает вещество, которое является приемлемым для применения в фармацевтике с токсикологической точки зрения и не оказывает вредное влияние на активный ингредиент. Соответственно, фармацевтически приемлемые носители являются такими, которые совместимы с другими ингредиентами в препарате и являются биологически приемлемыми. В некоторых вариантах осуществления дополнительные активные ингредиенты также можно включать в фармацевтические композиции.

При использовании в настоящем изобретении "фармацевтически приемлемый наполнитель" означает вещество, которое способствует введению и всасыванию активного средства субъектом и может быть включено в композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, без проявления значительного вредного токсикологического воздействия на пациента. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых инертных наполнителей включают воду, NaCl, нормальные физиологические растворы, забуференный фосфатом физиологический раствор, эмульсии (например, такие как эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле), лактат Рингера, нормальную сахарозу, нормальную глюкозу, связующие, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, вкусовые добавки, растворы солей (такие как раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, эфиры жирной кислоты, гидроксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидин и окрашивающие вещества и т.п. Такие препараты можно стерилизовать и при желании смешать со вспомогательными агентами, такими как смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, соли для изменения осмотического давления, буферы, окрашивающие вещества и/или ароматные вещества и т.п., которые вредным образом не взаимодействуют с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении. Примеры инертных наполнителей и носителей, см. Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA (1975).

При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает любой из стандартных фармацевтических носителей, такие как забуференный фосфатом физиологический раствор, вода, эмульсии (например, такие как эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле) и разные типы смачивающих агентов. Композиции также могут включать стабилизаторы и консерванты. Примеры носителей, стабилизаторов и вспомогательных веществ см. Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" означает любую фармацевтически приемлемую соль (например, с кислотой или основанием) соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, которая после введения субъекту может предоставить соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его активный метаболит или остаток. Как известно специалистам в данной области техники, "соли" соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно образовать из неорганических или органических кислот и оснований. Примеры кислот включают, но не ограничиваются только ими, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, хлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-п-сульфоновую, винную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, этансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфоновую, бензолсульфоновую кислоту и т.п. Другие кислоты, такие как щавелевую, которые сами не являются фармацевтически приемлемыми, можно использовать для получения солей, применимых в качестве промежуточных продуктов для получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, и их фармацевтически приемлемых солей присоединения с кислотами.

Примеры оснований включают, но не ограничиваются только ими, гидроксиды щелочного металла (например, натрия), гидроксиды щелочноземельного металла (например, магния), аммония и соединения формулы NW_4^+ , где W означает C_{1-4} алкил и т.п.

Примеры солей включают, но не ограничиваются только ими, ацетат, адипат, альгинат, аспарат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпро-

пионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, fumarat, глюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат, ундеканоат и т.п. Другие примеры солей включают анионы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, в сочетании с подходящим катионом, таким как Na^+ , NH_4^+ , и NW_4^+ (где W означает C_{1-4} алкильную группу) и т.п.

При использовании в настоящем изобретении термин "эффективное количество" означает количество композиции (например, жидкого фармацевтического препарата, предлагаемого в настоящем изобретении), достаточное для получения благоприятных или желательных результатов. Эффективное количество можно ввести за одно или большее количество введений, нанесений или доз, и оно не ограничивается конкретным препаратом или путем введения.

При использовании в настоящем изобретении термины "лечить" и "лечение" включают любой эффект, например ослабление, уменьшение, модулирование, смягчение или устранение, который приводит к улучшению протекания патологического состояния, заболевания, нарушения и т.п., или ослабление его симптома.

Выражение "терапевтически эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении означает количество композиции (например, жидкого фармацевтического препарата, предлагаемого в настоящем изобретении), которое является эффективным для получения некоторого желательного терапевтического эффекта для субъекта.

При использовании в настоящем изобретении термин "застой" (при сердечной недостаточности) означает наличие признаков и симптомов внеклеточного накопления жидкости, которое приводит к увеличенному давлению заполнения сердца, что приводит к снижению минутному сердечному выбросу. Этот сниженный минутный сердечный выброс дополнительно осложняется нейрогормональной активацией, приводящей к увеличенному связыванию соли и воды в почках, приводящему к увеличению объема плазмы.

При использовании в настоящем изобретении "перегрузка жидкостью", "перегрузка объема" и "гиперволемиа" могут описывать патологическое состояние, при котором в крови слишком много жидкости. Избыточная жидкость, преимущественно соль и вода, может связываться в организме, приводя к увеличению массы тела.

В настоящем описании, когда композиции и наборы описаны как содержащие или включающие конкретные компоненты или когда процессы и способы описаны, как содержащие или включающие конкретные стадии, подразумевается, что дополнительно имеются композиции и наборы, предлагаемые в настоящем изобретении, которые в основном состоят или состоят из указанных компонентов, и что имеются процессы и способы, предлагаемые в настоящем изобретении, которые в основном состоят или состоят из указанных стадий обработки.

Обычно в составах содержания в процентах являются массовыми, если не указано иное. Кроме того, если переменная не сопровождается определением, действует приведенное ранее определение переменной.

Жидкие фармацевтические составы фуросемида

Как указано в настоящем изобретении, одним объектом настоящего изобретения являются жидкие фармацевтические составы фуросемида или его фармацевтически приемлемой соли.

В различных вариантах осуществления жидкий фармацевтический состав обычно содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) один или большее количество фармацевтически приемлемых наполнителей и
- (iii) фармацевтически приемлемый буфер,

где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом препарате равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл.

В различных вариантах осуществления один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей выбраны из группы, состоящей из следующих: этанол, бензиловый спирт, глицерин, N-метилпирролидон (NMP), хлорид натрия, полиэтиленгликоль (PEG), пропиленгликоль, полисорбат, поливинилпирролидон (PVP), циклодекстрин и любая их комбинация. В некоторых вариантах осуществления PEG обладает среднemasсовой молекулярной массой, равной от примерно 3000 до примерно 3700 г/моль. В некоторых вариантах осуществления полисорбатов является полисорбат 80. В некоторых вариантах осуществления PVP обладает среднemasсовой молекулярной массой, равной от примерно 4000 до примерно 6000 г/моль. В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой β -циклодекстрин.

В некоторых вариантах осуществления количество одного или большего количества фармацевтически приемлемых наполнителей в жидких фармацевтических препаратах, описанных в настоящем изобретении, может равняться от примерно 0,1 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 1,5 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 2,5 до примерно

во одного или большего количества фармацевтически приемлемых инертных наполнителей в жидком фармацевтическом препарате равно от примерно 0,1 до примерно 10% (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления количество одного или большего количества фармацевтически приемлемых наполнителей в жидком фармацевтическом препарате равно от примерно 0,5 до примерно 5% (мас./мас.).

В различных вариантах осуществления количество одного или большего количества фармацевтически приемлемых наполнителей в жидких фармацевтических препаратах, описанных в настоящем изобретении, может равняться примерно 0,1% (мас./мас.), примерно 0,25% (мас./мас.), примерно 0,5% (мас./мас.), примерно 1% (мас./мас.), примерно 1,5% (мас./мас.), примерно 2% (мас./мас.), примерно 2,5% (мас./мас.), примерно 3% (мас./мас.), примерно 3,5% (мас./мас.), примерно 4% (мас./мас.), примерно 4,5% (мас./мас.), примерно 5% (мас./мас.), примерно 6% (мас./мас.), примерно 7% (мас./мас.), примерно 8% (мас./мас.), примерно 9% (мас./мас.), примерно 10% (мас./мас.), примерно 11% (мас./мас.), примерно 12% (мас./мас.), примерно 13% (мас./мас.), примерно 14% (мас./мас.), примерно 15% (мас./мас.), примерно 16% (мас./мас.), примерно 17% (мас./мас.), примерно 18% (мас./мас.), примерно 19% (мас./мас.), примерно 20% (мас./мас.), примерно 21% (мас./мас.), примерно 22% (мас./мас.), примерно 23% (мас./мас.), примерно 24% (мас./мас.), примерно 25% (мас./мас.), примерно 26% (мас./мас.), примерно 27% (мас./мас.), примерно 28% (мас./мас.), примерно 29% (мас./мас.) или примерно 30% (мас./мас.).

В некоторых вариантах осуществления один или большее количество фармацевтически приемлемых наполнителей включает бензиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей включает NMP. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество фармацевтически приемлемых наполнителей включает NMP и бензиловый спирт.

В различных вариантах осуществления жидкий фармацевтический состав содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) бензиловый спирт и
- (iii) фармацевтически приемлемый буфер,

где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления жидкий фармацевтический состав дополнительно содержит N-метилпирролидон (NMP).

В различных вариантах осуществления жидкий фармацевтический состав содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) бензиловый спирт;
- (iii) N-метилпирролидон (NMP) и
- (iv) фармацевтически приемлемый буфер,

где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом составе равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл.

В различных вариантах осуществления количество бензинового спирта в жидких фармацевтических составах, описанных в настоящем изобретении, может равняться от примерно 0,1 до примерно 10% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 10% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 10% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 10% (мас./мас.), от примерно 3 до примерно 10% (мас./мас.), от примерно 4 до примерно 10% (мас./мас.), от примерно 5 до примерно 10% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 5% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 4% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 3% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 2% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 1% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 0,5% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 5% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 4% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 3% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 2% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 1% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 4% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 3% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 2% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 5% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 4% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 3% (мас./мас.), от примерно 3 до примерно 5% (мас./мас.), от примерно 3 до примерно 4% (мас./мас.) или от примерно 4 до примерно 5% (мас./мас.).

В некоторых вариантах осуществления количество бензинового спирта в жидком фармацевтическом препарате равно от примерно 0,1 до примерно 10% (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления количество бензинового спирта в жидком фармацевтическом препарате равно от примерно 0,5 до примерно 5% (мас./мас.).

В различных вариантах осуществления количество бензинового спирта в жидких фармацевтических препаратах, описанных в настоящем изобретении, может равняться примерно 0,1% (мас./мас.), примерно 0,5% (мас./мас.), примерно 1% (мас./мас.), примерно 1,5% (мас./мас.), примерно 2% (мас./мас.), примерно 2,5% (мас./мас.), примерно 3% (мас./мас.), примерно 3,5% (мас./мас.), примерно 4% (мас./мас.),

от примерно 100 до примерно 450 мМ, от примерно 100 до примерно 400 мМ,
от примерно 100 до примерно 350 мМ, от примерно 100 до примерно 300 мМ,
от примерно 100 до примерно 250 мМ, от примерно 100 до примерно 200 мМ,
от примерно 100 до примерно 150 мМ, от примерно 150 до примерно 450 мМ,
от примерно 150 до примерно 400 мМ, от примерно 150 до примерно 350 мМ,
от примерно 150 до примерно 300 мМ, от примерно 150 до примерно 250 мМ,
от примерно 150 до примерно 200 мМ, от примерно 200 до примерно 450 мМ,
от примерно 200 до примерно 400 мМ, от примерно 200 до примерно 350 мМ,
от примерно 200 до примерно 300 мМ, от примерно 200 до примерно 250 мМ,
от примерно 250 до примерно 450 мМ, от примерно 250 до примерно 400 мМ,
от примерно 250 до примерно 350 мМ, от примерно 250 до примерно 300 мМ,
от примерно 300 до примерно 450 мМ, от примерно 300 до примерно 400 мМ,
от примерно 300 до примерно 350 мМ, от примерно 350 до примерно 450 мМ,
от примерно 350 до примерно 400 мМ или от примерно 400 до примерно 450 мМ.

В некоторых вариантах осуществления концентрация фармацевтически приемлемого буфера в жидком фармацевтическом составе равна от примерно 25 до примерно 250 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация фармацевтически приемлемого буфера в жидком фармацевтическом препарате равна от примерно 25 до примерно 100 мМ.

В различных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый буфер содержит буферный реагент, выбранный из группы, состоящей из следующих: гистидин, цитрат, фосфат натрия, фосфат калия, трометамин или его фармацевтически приемлемая соль и любая их комбинация.

В некоторых вариантах осуществления буферный реагент представляет собой трометамин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемой солью трометамина является трометамингидрохлорид.

В различных вариантах осуществления жидкий фармацевтический препарат содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) от примерно 0,1 до примерно 10% (мас./мас.) бензилового спирта;
- (iii) от примерно 25 до примерно 250 мМ трометамина или его фармацевтически приемлемой соли, где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом препарате равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл.

В различных вариантах осуществления жидкий фармацевтический препарат содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) от примерно 0,1 до примерно 10% (мас./мас.) бензилового спирта;
- (iii) от примерно 0,1 до примерно 10% (мас./мас.) N-метилпирролидона (NMP);
- (iv) от примерно 25 до примерно 250 мМ трометамина или его фармацевтически приемлемой соли, где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом препарате равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл.

В различных вариантах осуществления жидкий фармацевтический препарат содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) от примерно 1 до примерно 25% (мас./мас.) N-метилпирролидона (NMP);
- (iii) от примерно 0,5 до примерно 5% (мас./мас.) бензилового спирта и
- (iv) от примерно 25 до примерно 250 мМ трометамина или его фармацевтически приемлемой соли, где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом препарате равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл.

В различных вариантах осуществления концентрация трометамина или его фармацевтически приемлемой соли в жидких фармацевтических препаратах, описанных в настоящем изобретении, может равняться от примерно 25 до примерно 250 мМ, от примерно 50 до примерно 250 мМ, от примерно 75 до примерно 250 мМ, от примерно 100 до примерно 250 мМ, от примерно 125 до примерно 250 мМ, от примерно 150 до примерно 250 мМ, от примерно 175 до примерно 250 мМ, от примерно 200 до примерно 250 мМ, от примерно 225 до примерно 250 мМ, от примерно 25 до примерно 225 мМ, от примерно 25 до примерно 175 мМ, от примерно 25 до примерно 125 мМ, от примерно 25 до примерно 100 мМ, от примерно 25 до примерно 75 мМ, от примерно 25 до примерно 50 мМ, от примерно 50 до примерно 225 мМ, от примерно 50 до примерно 175 мМ, от примерно 50 до примерно 125 мМ, от примерно 50 до примерно 100 мМ, от примерно 50 до примерно 75 мМ, от примерно 50 до примерно 225 мМ, от примерно 50 до примерно 175 мМ, от примерно 50 до примерно 125 мМ, от примерно 50 до примерно 75 мМ, от примерно 75 до примерно 200 мМ, от примерно 75 до примерно 150 мМ, от примерно 75 до примерно 100 мМ, от примерно 75 до примерно 100 мМ, от примерно 100 до примерно 200 мМ,

более примерно 250 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом препарате равна более примерно 40 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом препарате равна более примерно 50 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом препарате равна более примерно 60 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом препарате равна более примерно 70 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом препарате равна более примерно 80 мг/мл.

В различных вариантах осуществления концентрация фуросемида в жидких фармацевтических препаратах, описанных в настоящем изобретении, может равняться примерно 40 мг/мл, примерно 50 мг/мл, примерно 60 мг/мл, примерно 70 мг/мл, примерно 80 мг/мл, примерно 90 мг/мл, примерно 100 мг/мл, примерно 120 мг/мл, примерно 140 мг/мл, примерно 160 мг/мл, примерно 180 мг/мл, примерно 200 мг/мл, примерно 220 мг/мл или примерно 250 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом препарате равна примерно 100 мг/мл.

В различных вариантах осуществления жидкий фармацевтический препарат содержит:

- (i) 100 мг/мл фуросемида, или его фармацевтически приемлемой соли;
- (ii) примерно 4% (мас./мас.) бензилового спирта и
- (iii) примерно 50 мМ трометамин или его фармацевтически приемлемой соли.

В различных вариантах осуществления жидкий фармацевтический препарат содержит:

- (i) 100 мг/мл фуросемида, или его фармацевтически приемлемой соли;
- (ii) примерно 4% (мас./мас.) бензилового спирта;
- (iii) примерно 0,5 мас./мас. N-метилпирролидона и
- (iv) примерно 50 мМ трометамин или его фармацевтически приемлемой соли.

В различных вариантах осуществления жидкий фармацевтический препарат содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) от примерно 0,1 до примерно 30% (мас./мас.) одного или большего количества фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: этанол, бензиловый спирт, глицерин, N-метилпирролидон (NMP), хлорид натрия, полиэтиленгликоль (PEG), пропиленгликоль, полисорбат, поливинилпирролидон (PVP), циклодекстрин и любая их комбинация; и

(iii) от примерно 25 до примерно 500 мМ фармацевтически приемлемого буфера, выбранного из группы, состоящей из следующих: гистидин, цитрат, фосфат натрия, фосфат калия, трометамин или его фармацевтически приемлемая соль и любая их комбинация,

где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом препарате равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл и pH жидкого фармацевтического препарата равен от примерно 6,5 до примерно 8,5.

В различных вариантах осуществления pH жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, может равняться от примерно 5,5 до примерно 8,5, от примерно 6 до примерно 8,5, от примерно 6,5 до примерно 8,5, от примерно 7 до примерно 8,5, от примерно 7,5 до примерно 8,5, от примерно 8 до примерно 8,5, от примерно 5,5 до примерно 8, от примерно 5,5 до примерно 7,5, от примерно 5,5 до примерно 7, от примерно 5,5 до примерно 6,5, от примерно 5,5 до примерно 6, от примерно 6 до примерно 8, от примерно 6 до примерно 7,5, от примерно 6 до примерно 7, от примерно 6 до примерно 6,5, от примерно 6,5 до примерно 8, от примерно 6,5 до примерно 7,5, от примерно 6,5 до примерно 7, от примерно 7 до примерно 8, от примерно 7 до примерно 7,5 или от примерно 7,5 до примерно 8. В некоторых вариантах осуществления pH жидкого фармацевтического препарата равен от примерно 6,5 до примерно 8,5. В некоторых вариантах осуществления pH жидкого фармацевтического препарата равен от примерно 7 до примерно 8. В некоторых вариантах осуществления pH жидкого фармацевтического препарата равен от примерно 5,5 до примерно 6,5.

В различных вариантах осуществления pH жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, может равняться примерно 5,5, примерно 6, примерно 6,5, примерно 7, примерно 7,5, примерно 8 или примерно 8,5. В некоторых вариантах осуществления pH жидкого фармацевтического препарата равен примерно 7,4.

В различных вариантах осуществления pH жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, может равняться $5,5 \pm 0,1$, $6 \pm 0,1$, $6,5 \pm 0,1$, $7 \pm 0,1$, $7,5 \pm 0,1$, $8 \pm 0,1$ или $8,5 \pm 0,1$. В некоторых вариантах осуществления pH жидкого фармацевтического препарата равен примерно $7,4 \pm 0,1$.

В различных вариантах осуществления жидкий фармацевтический препарат содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) бензиловый спирт и
- (iii) фармацевтически приемлемый буфер,

где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом препарате равна от примерно 5 до примерно 100 мг/мл и pH жидкого фармацевтического препарата равен примерно от примерно 5,5 до примерно 6,5.

В различных вариантах осуществления жидкий фармацевтический препарат содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;

примерно 10 мг/мл, примерно 20 мг/мл, примерно 30 мг/мл, примерно 40 мг/мл, примерно 50 мг/мл, примерно 60 мг/мл, примерно 70 мг/мл, примерно 80 мг/мл, примерно 90 мг/мл или примерно 100 мг/мл.

В различных вариантах осуществления жидкие фармацевтические препараты, описанные в настоящем изобретении, дополнительно содержат фармацевтически приемлемый регулятор pH. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый регулятор pH выбран из группы, состоящей из следующих: уксусная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, хлористоводородная кислота, яблочная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, пропионовая кислота, серная кислота, винная кислота, раствор аммиака, карбонат аммония, диэтанолламин, гидроксид калия, бикарбонат натрия, борат натрия, карбонат натрия, гидроксид натрия, троламин или любая их комбинация. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый регулятор pH представляет собой гидроксид натрия или хлористоводородную кислоту.

В различных вариантах осуществления жидкие фармацевтические препараты, описанные в настоящем изобретении, дополнительно содержат регулятор осмоляльности. В некоторых вариантах осуществления регулятор осмоляльности выбран из группы, состоящей из следующих: хлорид натрия, хлорид калия, изосорбид, маннит, ксилит или любая их комбинация. В некоторых вариантах осуществления регулятором осмоляльности является хлорид натрия.

В различных вариантах осуществления жидкие фармацевтические препараты, описанные в настоящем изобретении, могут дополнительно содержать один или большее количество дополнительных фармацевтически приемлемых носителей, инертных наполнителей или разбавителей. Примеры жидких носителей для парентерального введения включают воду, спирты (включая одноатомные спирты и многоатомные спирты, например гликоли) и их производные и масла (например, фракционированное кокосовое масло и арахисовое масло). В некоторых вариантах осуществления носителем является маслообразный сложный эфир, такой как этилолеат и изопропилмиристат. Примеры таких носителей хорошо известны специалистам в данной области техники, и их можно получить по приемлемым фармацевтическим процедурам, таким как, например, описанные в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, ed. Alfonso R. Gennaro (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md. (2000)). Например, жидкие среды или жидкие носители (которые используются взаимозаменяемым образом в настоящем изобретении) можно использовать для получения жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, таких как растворы, суспензии и эмульсии. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель представляет собой стерильный носитель.

В некоторых вариантах осуществления жидкий фармацевтический препарат содержит одно или большее количество следующих: вода; регулятор pH и регулятор осмоляльности. В предпочтительных вариантах осуществления регулятор pH выбран из группы, состоящей из следующих: гидроксид калия, гидроксид натрия, хлористоводородная кислота и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления регулятор осмоляльности выбран из группы, состоящей из следующих: хлорид натрия, хлорид калия и их комбинации.

В различных вариантах осуществления жидкие фармацевтические препараты, описанные в настоящем изобретении, могут дополнительно содержать другие подходящие фармацевтически приемлемые добавки, такие как солубилизаторы, эмульгаторы, буферы, консерванты, подсластители, вкусовые агенты, суспендирующие агенты, загущающие агенты, окрашивающие вещества, регуляторы вязкости, стабилизаторы и регуляторы осмотического давления.

В различных вариантах осуществления жидкие фармацевтические препараты, описанные в настоящем изобретении, дополнительно содержат второе терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления фуросемид является единственным терапевтическим средством, содержащимся в жидких фармацевтических препаратах, описанных в настоящем изобретении.

В различных вариантах осуществления жидкие фармацевтические препараты, описанные в настоящем изобретении, обладают осмоляльностью в диапазоне от примерно 100 до примерно 1600 мосм/кг, от примерно 200 до примерно 1600 мосм/кг, от примерно 400 до примерно 1600 мосм/кг, от примерно 800 до примерно 1600 мосм/кг, от примерно 1200 до примерно 1600 мосм/кг, от примерно 100 до примерно 1200 мосм/кг, от примерно 100 до примерно 800 мосм/кг, от примерно 100 до примерно 400 мосм/кг, от примерно 100 до примерно 200 мосм/кг, от примерно 200 до примерно 1200 мосм/кг, от примерно 200 до примерно 800 мосм/кг, от примерно 200 до примерно 400 мосм/кг, от примерно 400 до примерно 1200 мосм/кг, от примерно 400 до примерно 800 мосм/кг или от примерно 800 до примерно 1200 мосм/кг. В некоторых вариантах осуществления жидкие фармацевтические препараты, описанные в настоящем изобретении, обладают осмоляльностью в диапазоне от примерно 200 до примерно 400 мосм/кг.

В некоторых вариантах осуществления жидкие фармацевтические препараты, описанные в настоящем изобретении, обладают осмоляльностью в диапазоне от примерно 275 до примерно 350 мосм/кг. В некоторых вариантах осуществления жидкие фармацевтические препараты, описанные в настоящем изобретении, являются изоосмотическими.

Разовая доза жидких фармацевтических препаратов фуросемида.

Как указано в настоящем изобретении, одним объектом настоящего изобретения является разовая

доза жидких фармацевтических препаратов фуросемида или его фармацевтически приемлемой соли.

В различных вариантах осуществления разовая доза жидкого фармацевтического препарата обычно содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей и
- (iii) фармацевтически приемлемый буфер.

В различных вариантах осуществления один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей выбран из группы, состоящей из следующих: этанол, бензиловый спирт, глицерин, N-метилпирролидон (NMP), хлорид натрия, полиэтиленгликоль (PEG), пропиленгликоль, полисорбат, поливинилпирролидон (PVP), циклодекстрин и любая их комбинация. В некоторых вариантах осуществления PEG обладает среднемассовой молекулярной массой, равной от примерно 3000 до примерно 3700 г/моль. В некоторых вариантах осуществления полисорбатом является полисорбат 80. В некоторых вариантах осуществления PVP обладает среднемассовой молекулярной массой, равной примерно от 4000 до примерно 6000 г/моль. В некоторых вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой β-циклодекстрин.

В некоторых вариантах осуществления количество одного или большего количества фармацевтически приемлемых инертных наполнителей в разовой дозе жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, может равняться от примерно 0,1 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 1,5 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 2,5 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 3 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 3,5 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 4 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 4,5 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 5 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 10 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 15 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 20 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 25 до примерно 30% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 25% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 20% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 15% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 10% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 5% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 4,5% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 4% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 3,5% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 3% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 2,5% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 2% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 1,5% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 1% (мас./мас.), от примерно 0,1 до примерно 0,5% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 25% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 20% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 15% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 10% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 5% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 4,5% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 4% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 3,5% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 3% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 2,5% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 2% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 1,5% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 1% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 25% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 20% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 15% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 10% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 5% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 4,5% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 4% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 3,5% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 2,5% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 2% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 1,5% (мас./мас.), от примерно 1,5 до примерно 25% (мас./мас.), от примерно 1,5 до примерно 20% (мас./мас.), от примерно 1,5 до примерно 15% (мас./мас.), от примерно 1,5 до примерно 10% (мас./мас.), от примерно 1,5 до примерно 5% (мас./мас.), от примерно 1,5 до примерно 4,5% (мас./мас.), от примерно 1,5 до примерно 4% (мас./мас.), от примерно 1,5 до примерно 3,5% (мас./мас.), от примерно 1,5 до примерно 3% (мас./мас.), от примерно 1,5 до примерно 2,5% (мас./мас.), от примерно 1,5 до примерно 2% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 25% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 20% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 15% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 10% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 5% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 4,5% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 4% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 3,5% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 3% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 2,5% (мас./мас.), от примерно 2,5 до примерно 25% (мас./мас.), от примерно 2,5 до примерно 20% (мас./мас.), от примерно 2,5 до примерно 15% (мас./мас.), от примерно 2,5 до примерно 10% (мас./мас.), от примерно 2,5 до примерно 5% (мас./мас.), от примерно 2,5 до примерно 4,5% (мас./мас.), от примерно 2,5 до примерно 4% (мас./мас.), от примерно 2,5 до примерно 3,5% (мас./мас.), от примерно 2,5 до примерно 3% (мас./мас.), от примерно 3 до примерно 25% (мас./мас.), от примерно 3 до примерно 20% (мас./мас.), от примерно 3 до примерно 15% (мас./мас.), от примерно 3 до примерно 10% (мас./мас.), от примерно 3 до примерно 5% (мас./мас.), от примерно 3 до примерно 4,5% (мас./мас.),

примерно 150 мМ, от примерно 40 до примерно 100 мМ, от примерно 40 до примерно 75 мМ, от примерно 40 до примерно 50 мМ, от примерно 50 до примерно 450 мМ, от примерно 50 до примерно 400 мМ, от примерно 50 до примерно 350 мМ, от примерно 50 до примерно 300 мМ, от примерно 50 до примерно 250 мМ, от примерно 50 до примерно 200 мМ, от примерно 50 до примерно 150 мМ, от примерно 50 до примерно 100 мМ, от примерно 50 до примерно 75 мМ, от примерно 75 до примерно 450 мМ, от примерно 75 до примерно 400 мМ, от примерно 75 до примерно 350 мМ, от примерно 75 до примерно 300 мМ, от примерно 75 до примерно 250 мМ, от примерно 75 до примерно 200 мМ, от примерно 75 до примерно 150 мМ, от примерно 75 до примерно 100 мМ, от примерно 100 до примерно 450 мМ, от примерно 100 до примерно 400 мМ, от примерно 100 до примерно 350 мМ, от примерно 100 до примерно 300 мМ, от примерно 100 до примерно 250 мМ, от примерно 100 до примерно 200 мМ, от примерно 100 до примерно 150 мМ, от примерно 150 до примерно 450 мМ, от примерно 150 до примерно 400 мМ, от примерно 150 до примерно 350 мМ, от примерно 150 до примерно 300 мМ, от примерно 150 до примерно 250 мМ, от примерно 150 до примерно 200 мМ, от примерно 200 до примерно 450 мМ, от примерно 200 до примерно 400 мМ, от примерно 200 до примерно 350 мМ, от примерно 200 до примерно 300 мМ, от примерно 200 до примерно 250 мМ, от примерно 250 до примерно 450 мМ, от примерно 250 до примерно 400 мМ, от примерно 250 до примерно 350 мМ, от примерно 250 до примерно 300 мМ, от примерно 300 до примерно 450 мМ, от примерно 300 до примерно 400 мМ, от примерно 300 до примерно 350 мМ, от примерно 350 до примерно 450 мМ, от примерно 350 до примерно 400 мМ или от примерно 400 до примерно 450 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация фармацевтически приемлемого буфера в разовой дозе жидкого фармацевтического препарата равна от примерно 25 до примерно 250 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация фармацевтически приемлемого буфера в разовой дозе жидкого фармацевтического препарата равна от примерно 25 до примерно 100 мМ.

В различных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый буфер содержит буферный реагент, выбранный из группы, состоящей из следующих: гистидин, цитрат, фосфат натрия, фосфат калия, трометамин или его фармацевтически приемлемая соль и любая их комбинация.

В некоторых вариантах осуществления буферный реагент представляет собой трометамин или его фармацевтически приемлемую соль.

В различных вариантах осуществления разовая доза жидкого фармацевтического препарата содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) бензиловый спирт и
- (iii) трометамин или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления разовая доза жидких фармацевтических препаратов дополнительно содержит N-метилпирролидон (NMP).

В различных вариантах осуществления разовая доза жидкого фармацевтического препарата содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) N-метилпирролидон (NMP);
- (iii) бензиловый спирт; и
- (iv) трометамин или его фармацевтически приемлемую соль.

В различных вариантах осуществления количество фуросемида или его фармацевтически приемлемой соли в разовой дозе жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, может равняться от примерно 20 до примерно 200 мг, от примерно 40 до примерно 200 мг, от примерно 60 до примерно 200 мг, от примерно 80 до примерно 200 мг, от примерно 100 до примерно 200 мг, от примерно 120 до примерно 200 мг, от примерно 140 до примерно 200 мг, от примерно 160 до примерно 200 мг, от примерно 180 до примерно 200 мг, от примерно 20 до примерно 180 мг, от примерно 20 до примерно 160 мг, от примерно 20 до примерно 140 мг, от примерно 20 до примерно 120 мг, от примерно 20 до примерно 100 мг, от примерно 20 до примерно 80 мг, от примерно 20 до примерно 60 мг, от примерно 20 до примерно 40 мг, от примерно 40 до примерно 180 мг, от примерно 40 до примерно 160 мг, от примерно 40 до примерно 140 мг, от примерно 40 до примерно 120 мг, от примерно 40 до примерно 100 мг, от примерно 40 до примерно 80 мг, от примерно 40 до примерно 60 мг, от примерно 60 до примерно 180 мг, от примерно 60 до примерно 160 мг, от примерно 60 до примерно 140 мг, от примерно 60 до примерно 120 мг, от примерно 60 до примерно 100 мг, от примерно 60 до примерно 80 мг, от примерно 80 до примерно 180 мг, от примерно 80 до примерно 160 мг, от примерно 80 до примерно 140 мг, от примерно 80 до примерно 120 мг, от примерно 80 до примерно 100 мг, от примерно 100 до примерно 180 мг, от примерно 100 до примерно 160 мг, от примерно 100 до примерно 140 мг, от примерно 100 до примерно 120 мг, от примерно 120 до примерно 180 мг, от примерно 120 до примерно 160 мг, от примерно 120 до примерно 140 мг, от примерно 140 до примерно 180 мг, от примерно 140 до примерно 160 мг или от примерно 160 до примерно 180 мг. В некоторых вариантах осуществления количество фуросемида или его фармацевтически приемлемой соли в разовой дозе жидких фармацевтических препаратов равно от примерно 20 до примерно 200 мг, от примерно 40 до примерно 200 мг, от примерно 60 до примерно

мацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, может равняться от примерно 0,5 до примерно 5% (мас./мас.), от примерно 1% (мас./мас.) до примерно 5% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 5% (мас./мас.), от примерно 3 до примерно 5% (мас./мас.), от примерно 4 до примерно 5% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 4% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 3% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 2% (мас./мас.), от примерно 0,5 до примерно 1% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 4% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 3% (мас./мас.), от примерно 1 до примерно 2% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 4% (мас./мас.), от примерно 2 до примерно 3% (мас./мас.) или от примерно 3 до примерно 4% (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления количество бензилового спирта в разовой дозе жидкого фармацевтического препарата равно от примерно 0,5 до примерно 5% (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления количество бензилового спирта в разовой дозе жидкого фармацевтического препарата равно от примерно 1 до примерно 3% (мас./мас.).

В различных вариантах осуществления количество бензилового спирта в разовой дозе жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, может равняться примерно 0,5% (мас./мас.), примерно 1% (мас./мас.), примерно 1,5% (мас./мас.), примерно 2% (мас./мас.), примерно 2,5% (мас./мас.), примерно 3% (мас./мас.), примерно 3,5% (мас./мас.), примерно 4% (мас./мас.), примерно 4,5% (мас./мас.) или примерно 5% (мас./мас.).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемой солью трометамин является трометамингидрохлорид.

В различных вариантах осуществления разовая доза жидкого фармацевтического препарата содержит:

- (i) от примерно 10 до примерно 200 мг фуросемида или его фармацевтически приемлемой соли;
- (ii) от примерно 0,1 до примерно 30% (мас./мас.) одного или большего количества фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: этанол, бензиловый спирт, глицерин, N-метилпирролидон (NMP), хлорид натрия, полиэтиленгликоль (PEG), пропиленгликоль, полисорбат, поливинилпирролидон (PVP), циклодекстрин и любая их комбинация; и
- (iii) от примерно 25 до примерно 500 мМ фармацевтически приемлемого буфера, выбранного из группы, состоящей из следующих: гистидин, цитрат, фосфат натрия, фосфат калия, трометамин или его фармацевтически приемлемая соль и любая их комбинация,

где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом препарате равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл и pH жидкого фармацевтического препарата равен от примерно 6,5 до примерно 8,5.

В различных вариантах осуществления разовая доза жидкого фармацевтического препарата содержит:

- (i) от примерно 10 до примерно 200 мг фуросемида или его фармацевтически приемлемой соли;
- (ii) от примерно 0,1 до примерно 10% (мас./мас.) бензилового спирта;
- (iii) от примерно 25 до примерно 250 мМ трометамин или его фармацевтически приемлемой соли, где концентрация фуросемида в разовой дозе жидкого фармацевтического препарата равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл.

В различных вариантах осуществления разовая доза жидкого фармацевтического препарата содержит:

- (i) от примерно 10 до примерно 200 мг фуросемида или его фармацевтически приемлемой соли;
- (ii) от примерно 0,1 до примерно 10% (мас./мас.) бензилового спирта;
- (iii) от примерно 0,1 до примерно 10% (мас./мас.) N-метилпирролидона (NMP),
- (iv) от примерно 25 до примерно 250 мМ трометамин или его фармацевтически приемлемой соли, где концентрация фуросемида в разовой дозе жидкого фармацевтического препарата равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл.

В различных вариантах осуществления разовая доза жидкого фармацевтического препарата содержит:

- (i) от примерно 10 до примерно 200 мг фуросемида или его фармацевтически приемлемой соли;
- (ii) от примерно 1 до примерно 25% (мас./мас.) N-метилпирролидона (NMP);
- (iii) от примерно 0,5 до примерно 5% (мас./мас.) бензилового спирта и
- (iv) от примерно 25 до примерно 250 мМ трометамин или его фармацевтически приемлемой соли, где концентрация фуросемида в разовой дозе жидкого фармацевтического препарата равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл.

В различных вариантах осуществления концентрация трометамин или его фармацевтически приемлемой соли в разовой дозе жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, может равняться от примерно 25 до примерно 250 мМ, от примерно 50 до примерно 250 мМ, от примерно 75 до примерно 250 мМ, от примерно 100 до примерно 250 мМ, от примерно 125 до примерно 250 мМ, от примерно 150 до примерно 250 мМ, от примерно 175 до примерно 250 мМ, от примерно 200 до примерно 250 мМ, от примерно 225 до примерно 250 мМ, от примерно 25 до примерно 225 мМ, от примерно 25 до примерно 200 мМ, от примерно 25 до примерно 175 мМ, от примерно 25 до примерно 150 мМ, от примерно 25 до примерно 125 мМ, от примерно 25 до примерно

(ii) от примерно 1 до примерно 25% (мас./мас.) N-метилпирролидона;
(iii) от примерно 0,5 до примерно 5% (мас./мас.) бензилового спирта и
(iv) от примерно 25 до примерно 250 мМ трометамин или его фармацевтически приемлемой соли,
где концентрация фуросемида в разовой дозе жидкого фармацевтического препарата равна от примерно 5 до примерно 100 мг/мл и рН разовой дозы жидкого фармацевтического препарата равен примерно от примерно 5,5 до примерно 6,5.

В различных вариантах осуществления концентрация фуросемида в разовой дозе жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, может равняться от примерно 5 до примерно 100 мг/мл, от примерно 10 до примерно 100 мг/мл, от примерно 5 до примерно 50 мг/мл, от примерно 5 до примерно 40 мг/мл, от примерно 5 до примерно 30 мг/мл, от примерно 5 до примерно 20 мг/мл, от примерно 5 до примерно 10 мг/мл, от примерно 10 до примерно 50 мг/мл, от примерно 10 до примерно 40 мг/мл, от примерно 10 до примерно 30 мг/мл, от примерно 10 до примерно 20 мг/мл, от примерно 20 до примерно 100 мг/мл, от примерно 30 до примерно 100 мг/мл, от примерно 40 до примерно 100 мг/мл, от примерно 50 до примерно 100 мг/мл, от примерно 100 до примерно 100 мг/мл, от примерно 20 до примерно 50 мг/мл, от примерно 20 до примерно 40 мг/мл, от примерно 20 до примерно 30 мг/мл, от примерно 30 до примерно 50 мг/мл, от примерно 30 до примерно 40 мг/мл или от примерно 40 до примерно 50 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация фуросемида в разовой дозе жидкого фармацевтического препарата равна от примерно 20 до примерно 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация фуросемида в разовой дозе жидкого фармацевтического препарата равна от примерно 5 до примерно 20 мг/мл.

В различных вариантах осуществления концентрация фуросемида в разовой дозе жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, может равняться более примерно 5 мг/мл, более примерно 10 мг/мл, более примерно 20 мг/мл, более примерно 30 мг/мл, более примерно 40 мг/мл, более примерно 50 мг/мл, более примерно 60 мг/мл, более примерно 70 мг/мл, более примерно 80 мг/мл, более примерно 90 мг/мл, или более примерно 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация фуросемида в разовой дозе жидкого фармацевтического препарата равна более примерно 5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация фуросемида в разовой дозе жидкого фармацевтического препарата равна более примерно 20 мг/мл.

В различных вариантах осуществления концентрация фуросемида в разовой дозе жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, может равняться примерно 5 мг/мл, примерно 10 мг/мл, примерно 20 мг/мл, примерно 30 мг/мл, примерно 40 мг/мл, примерно 50 мг/мл, примерно 60 мг/мл, примерно 70 мг/мл, примерно 80 мг/мл, примерно 90 мг/мл или примерно 100 мг/мл.

В различных вариантах осуществления разовая доза жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, дополнительно содержит фармацевтически приемлемый регулятор рН. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый регулятор рН выбран из группы, состоящей из следующих: уксусная кислота, лимонная кислота, fumarовая кислота, хлористоводородная кислота, яблочная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, пропионовая кислота, серная кислота, винная кислота, раствор аммиака, карбонат аммония, диэтанолламин, гидроксид калия, бикарбонат натрия, борат натрия, карбонат натрия, гидроксид натрия или троламин. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый регулятор рН представляет собой гидроксид натрия или хлористоводородную кислоту.

В различных вариантах осуществления разовая доза жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, дополнительно содержит регулятор осмоляльности. В некоторых вариантах осуществления регулятор осмоляльности выбран из группы, состоящей из следующих: хлорид натрия, хлорид калия, изосорбид, маннит, ксилит или любая их комбинация. В некоторых вариантах осуществления регулятором осмоляльности является хлорид натрия.

В различных вариантах осуществления разовая доза жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, может дополнительно содержать один или большее количество дополнительных фармацевтически приемлемых носителей, инертных наполнителей или разбавителей. Примеры жидких носителей для парентерального введения включают воду, спирты (включая одноатомные спирты и многоатомные спирты, например, гликоли) и их производные и масла (например, фракционированное кокосовое масло и арахисовое масло). Примеры таких носителей хорошо известны специалистам в данной области техники, и их можно получить по приемлемым фармацевтическим процедурам, таким как, например, описанные в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, ed. Alfonso R. Gennaro (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md. (2000)). Например, жидкие среды или жидкие носители (которые используются взаимозаменяемым образом в настоящем изобретении) можно использовать для получения жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, таких как растворы, суспензии и эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления разовая доза жидкого фармацевтического препарата содержит одно или большее количество следующих: вода; регулятор рН; и регулятор осмоляльности. В предпочтительных вариантах осуществления регулятор рН выбран из группы, состоящей из следующих: гидроксид калия, гидроксид натрия, хлористоводородная кислота и их комбинации. В некоторых вариантах

осуществления регулятор осмоляльности выбран из группы, состоящей из следующих: хлорид натрия, хлорид калия и их комбинации.

В различных вариантах осуществления разовая доза жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, может дополнительно содержать другие подходящие фармацевтически приемлемые добавки, такие как солилизаторы, эмульгаторы, буферы, консерванты, подсластители, вкусовые агенты, суспендирующие агенты, загущающие агенты, окрашивающие вещества, регуляторы вязкости, стабилизаторы и регуляторы осмотического давления.

В различных вариантах осуществления разовая доза жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, дополнительно содержит второе терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления фуросемид является единственным терапевтическим средством, содержащимся в разовой дозе жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении.

В различных вариантах осуществления разовая доза жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, может обладать осмолярностью в диапазоне от примерно 100 до примерно 1600 мосм/кг, от примерно 200 до примерно 1600 мосм/кг, от примерно 400 до примерно 1600 мосм/кг, от примерно 800 до примерно 1600 мосм/кг, от примерно 1200 до примерно 1600 мосм/кг, от примерно 100 до примерно 1200 мосм/кг, от примерно 100 до примерно 800 мосм/кг, от примерно 100 до примерно 400 мосм/кг, от примерно 100 до примерно 200 мосм/кг, от примерно 200 до примерно 1200 мосм/кг, от примерно 200 до примерно 800 мосм/кг, от примерно 200 до примерно 400 мосм/кг, от примерно 400 до примерно 1200 мосм/кг, от примерно 400 до примерно 800 мосм/кг или от примерно 800 до примерно 1200 мосм/кг. В некоторых вариантах осуществления разовая доза жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, обладают осмолярностью в диапазоне от примерно 200 до примерно 400 мосм/кг.

В различных вариантах осуществления разовая доза жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, может обладать осмолярностью в диапазоне от примерно 275 до примерно 350 мосм/кг. В некоторых вариантах осуществления разовая доза жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, являются изоосмотическими.

В различных вариантах осуществления разовая доза жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, обладает объемом, равным от примерно 0,05 до примерно 40 мл, от примерно 0,1 до примерно 40 мл, от примерно 0,5 до примерно 40 мл, от примерно 1 до примерно 40 мл, от примерно 2 до примерно 40 мл, от примерно 5 до примерно 40 мл, от примерно 10 до примерно 40 мл, от примерно 20 до примерно 40 мл, от примерно 0,05 до примерно 20 мл, от примерно 0,05 до примерно 10 мл, от примерно 0,05 до примерно 5 мл, от примерно 0,05 до примерно 2 мл, от примерно 0,05 до примерно 1 мл, от примерно 0,05 до примерно 0,5 мл, от примерно 0,05 до примерно 0,1 мл, от примерно 0,1 до примерно 20 мл, от примерно 0,1 до примерно 10 мл, от примерно 0,1 до примерно 5 мл, от примерно 0,1 до примерно 2 мл, от примерно 0,1 до примерно 1 мл, от примерно 0,1 до примерно 0,5 мл, от примерно 0,5 до примерно 20 мл, от примерно 0,5 до примерно 10 мл, от примерно 0,5 до примерно 5 мл, от примерно 0,5 до примерно 2 мл, от примерно 0,5 до примерно 1 мл, от примерно 1 до примерно 20 мл, от примерно 1 до примерно 10 мл, от примерно 1 до примерно 5 мл, от примерно 1 до примерно 2 мл, от примерно 2 до примерно 20 мл, от примерно 2 до примерно 10 мл, от примерно 2 до примерно 5 мл, от примерно 5 до примерно 20 мл, от примерно 5 до примерно 10 мл или от примерно 10 до примерно 20 мл. В некоторых вариантах осуществления разовая доза жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, обладает объемом, равным от примерно 0,5 до примерно 20 мл. В некоторых вариантах осуществления разовая доза жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, обладает объемом, равным от примерно 0,5 до примерно 10 мл.

В различных вариантах осуществления разовая доза жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, обладает объемом, равным примерно 0,05 мл, примерно 0,1 мл, примерно 0,5 мл, примерно 1 мл, примерно 1,5 мл, примерно 2 мл, примерно 2,5 мл, примерно 3 мл, примерно 3,5 мл, примерно 4 мл, примерно 4,5 мл, примерно 5 мл, примерно 6 мл, примерно 7 мл, примерно 8 мл, примерно 9 мл, примерно 10 мл, примерно 20 мл или примерно 40 мл. В некоторых вариантах осуществления разовая доза жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении, обладает объемом, равным примерно 3,5 или примерно 10 мл.

Способы лечения

В одном объекте жидкие фармацевтические препараты или разовую дозу жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении можно использовать для лечения или предупреждения разных заболеваний и нарушений таких как, но не ограничиваясь только ими, застой, отек, перегрузка жидкостью или гипертензия у нуждающегося в нем пациента.

В различных вариантах осуществления способ включает введение пациенту жидкого фармацевтического препарата, описанного в настоящем изобретении, где жидкий фармацевтический препарат обычно содержит:

- (i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей и

(iii) фармацевтически приемлемый буфер,

где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом препарате равна от примерно 40 до примерно 250 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления рН жидкого фармацевтического препарата равен от примерно 6,5 до примерно 8,5.

В различных вариантах осуществления способ включает введение пациенту разовой дозы жидкого фармацевтического препарата, описанного в настоящем изобретении, где разовая доза жидкого фармацевтического препарата обычно содержит:

- (i) от примерно 10 до примерно 200 мг фуросемида или его фармацевтически приемлемой соли;
- (ii) один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей и
- (iii) фармацевтически приемлемый буфер.

где концентрация фуросемида в разовой дозе жидкого фармацевтического препарата равна от примерно 40 до примерно 200 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления рН разовой дозы жидкого фармацевтического препарата равен от примерно 6,5 до примерно 8,5.

В некоторых вариантах осуществления жидкий фармацевтический препарат дополнительно содержит второе терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления жидкий фармацевтический препарат и второе терапевтическое средство вводят одновременно, совместно или по отдельности или по отдельности в разные моменты времени в качестве части режима.

В некоторых вариантах осуществления жидкие фармацевтические препараты можно ввести парентерально, в том числе путем вливания, инъекции или имплантации, что включает подкожное введение в соответствующих случаях. Например, жидкие фармацевтические препараты можно ввести путем, например, подкожной инъекции или доставки, или внутривенной инъекции или доставки. В некоторых вариантах осуществления жидкий фармацевтический препарат вводят пациенту внутривенно. В некоторых вариантах осуществления жидкий фармацевтический препарат вводят пациенту с помощью подкожной инъекции или подкожного вливания. В некоторых вариантах осуществления жидкий фармацевтический препарат вводят пациенту с помощью подкожного вливания с использованием носимой системы для подкожной доставки. В некоторых вариантах осуществления жидкий фармацевтический препарат вводят пациенту с помощью подкожного вливания с использованием системы подкожной доставки. В некоторых вариантах осуществления жидкий фармацевтический препарат вводят пациенту с помощью подкожного вливания с использованием насосного устройства. В некоторых вариантах осуществления насосное устройство представляет собой микронасосное устройство или устройство с пластырем. В некоторых вариантах осуществления насосное устройство представляет собой устройство с пластырем.

В некоторых вариантах осуществления жидкий фармацевтический препарат вводят пациенту с помощью подкожного вливания в течение примерно 0,5 ч, примерно 1,0 ч, примерно 1,5 ч, примерно 2,0 ч, примерно 4,0 ч или примерно 8,0 ч.

В некоторых вариантах осуществления разовая доза жидкого фармацевтического препарата дополнительно содержит второе терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления разовая доза жидкого фармацевтического препарата и второе терапевтическое средство вводят одновременно, совместно или по отдельности, или по отдельности в разные моменты времени в качестве части режима.

В некоторых вариантах осуществления разовую дозу жидких фармацевтических препаратов можно ввести парентерально, в том числе путем вливания, инъекции или имплантации, что включает подкожное введение в соответствующих случаях. Например, разовую дозу жидких фармацевтических препаратов можно ввести путем, например, подкожной инъекции или доставки, или внутривенной инъекции или доставки. В некоторых вариантах осуществления разовую дозу жидкого фармацевтического препарата вводят пациенту внутривенно. В некоторых вариантах осуществления разовую дозу жидкого фармацевтического препарата вводят пациенту с помощью подкожной инъекции или подкожного вливания. В некоторых вариантах осуществления разовую дозу жидкого фармацевтического препарата вводят пациенту с помощью подкожного вливания с использованием носимой системы для подкожной доставки. В некоторых вариантах осуществления разовую дозу жидкого фармацевтического препарата вводят пациенту с помощью подкожного вливания с использованием системы подкожной доставки. В некоторых вариантах осуществления разовую дозу жидкого фармацевтического препарата вводят пациенту с помощью подкожного вливания с использованием насосного устройства. В некоторых вариантах осуществления насосное устройство представляет собой микронасосное устройство или устройство с пластырем. В некоторых вариантах осуществления насосное устройство представляет собой устройство с пластырем.

В некоторых вариантах осуществления разовую дозу жидкого фармацевтического препарата вводят пациенту с помощью подкожного вливания в течение примерно 0,5 ч, примерно 1 ч, примерно 1,5 ч, примерно 2 ч, примерно 4 ч или примерно 8 ч.

При введении для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем изобретении, можно понимать, что эффективная доза может меняться в зависимости от многих факторов, таких как конкретное используемое соединение или терапевтическая комбинация, режим введения и тяжесть подвергающегося лечению патологического состояния, а также разные физические факторы, относящиеся к подвергающемуся лечению индивидууму. В терапевтических применениях жидкий фармацевтический препарат или разовую дозу жидкого фармацевтического препарата, описанного в на-

стоящем изобретении, можно предоставить пациенту, уже страдающему от указанного заболевания или нарушения, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного облегчения симптомов заболевания или нарушения и его осложнений. Дозу, использующуюся для лечения конкретного индивидуума, обычно должен субъективно определять лечащий врач. Соответствующие переменные включают конкретное патологическое состояние и общее состояние пациента, а также размер, возраст и профиль ответа пациента. В некоторых вариантах осуществления количество, достаточное для излечения или по меньшей мере частичного облегчения симптомов заболевания или нарушения и его осложнений, является эффективным количеством. В некоторых вариантах осуществления количество, достаточное для излечения или по меньшей мере частичного облегчения симптомов заболевания или нарушения и его осложнений, является терапевтически эффективным количеством.

Наборы.

Одним объектом настоящего изобретения являются наборы для лечения или предупреждения разных заболеваний и нарушений таких как, но не ограничиваясь только ими, застой, отек, перегрузка жидкостью или гипертензия, у нуждающегося в нем пациента.

В различных вариантах осуществления набор содержит жидкий фармацевтический препарат, описанный в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления набор содержит одну или большее количество разовых доз жидкого фармацевтического препарата. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит медицинское устройство. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит инструкции для лечения заболевания или нарушения, предлагаемого в настоящем изобретении.

В различных вариантах осуществления набор содержит разовую дозу жидкого фармацевтического препарата, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления набор содержит одну или большее количество разовых доз жидкого фармацевтического препарата. В некоторых вариантах осуществления набор содержит одну, две, три или большее количество разовых доз жидкого фармацевтического препарата. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит медицинское устройство. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит инструкции для лечения заболевания или нарушения, предлагаемого в настоящем изобретении.

Предложен целый ряд медицинских устройств для облегчения самостоятельного введения фармацевтического препарата. Устройство может включать резервуар, содержащий, например, предварительно помещенный вводимый жидкий фармацевтический препарат, описанный в настоящем изобретении. Например, микронасос может обеспечить точное подкожное введение небольших количеств жидкого фармацевтического препарата. Такие микронасосы могут быть компактными и портативными. Другой тип устройства, применимого для подкожной доставки или введения фармацевтических препаратов, часто называют устройством с пластырем или носимой системой для подкожной доставки (например, насосное устройство с пластырем). Устройства с пластырем обычно закрепляют прямо на коже пациента.

Соответственно, в различных вариантах осуществления медицинское устройство, такое как микронасос или устройство с пластырем, может включать резервуар, содержащий фармацевтический препарат, иглу для подкожной инъекции, которую можно вводить в кожу и извлекать из кожи пациента, микронасос, обладающий впускным каналом, находящимся в жидкостной связи с резервуаром и выпускным каналом, находящимся в жидкостной связи с иглой для подкожной инъекции, системой управления для регулирования микронасоса для доставки фармацевтического препарата из резервуара в иглу для подкожной инъекции, с помощью которого фармацевтический препарат вводят подкожно пациенту, и корпусом для размещения резервуара, иглы для подкожной инъекции, микронасоса и системы управления, корпус является портативным и приспособлен для контакта с кожей пациента. Жидкий фармацевтический препарат, содержащийся в резервуаре, может представлять собой любой из жидких фармацевтических препаратов или разовую дозу жидких фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления медицинское устройство может быть автономным устройством. Такие медицинские устройства могут быть предназначены для однократного или разового использования. В предпочтительных вариантах осуществления медицинское устройство может состоять из нескольких частей. В таких медицинских устройствах может содержаться элемент или компонент разового или многократного использования. Например, корпус, образующий или включающий резервуар, может быть компонентом разового или многократного использования медицинского устройства. В некоторых вариантах осуществления корпус разового или многократного использования, образующий или включающий резервуар, может содержать фармацевтический препарат, предлагаемый в настоящем изобретении. В различных вариантах осуществления игла для подкожной инъекции может быть одноразовым компонентом медицинского устройства.

В некоторых вариантах осуществления медицинское устройство представляет собой насосное устройство. В некоторых вариантах осуществления насосное устройство представляет собой микронасосное устройство или устройство с пластырем. В некоторых вариантах осуществления насосное устройство представляет собой устройство с пластырем. В некоторых вариантах осуществления медицинское устройство выбрано из группы, состоящей из следующих: комплект иглы и шприца, шприц для самоинъек-

ции, одноразовый шприц-ручка для введения фиксированной дозы, шприц-ручка для введения множества фиксированных доз, одноразовый шприц-ручка для введения переменной дозы или шприц-ручка для введения множества переменных доз.

Примеры

Настоящее изобретение, в целом описанное выше, будет легче понять со ссылкой на последующие примеры, которые приведены в основном для иллюстрации некоторых объектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

Пример 1. Влияние pH на растворимость фуросемида в жидких фармацевтических препаратах.

Растворимость фуросемида определяли в шести буферах в диапазоне pH 6,0-8,5 при двух концентрациях буфера (50 и 200 мМ). Исследованные буферы приведены в табл. 1.

Таблица 1

Состав буферов для исследования зависимости от растворимости pH

Цикл скрининга №	Концентрация буфера(мМ)	Тип буфера	Целевое значение pH
1	50	Фосфат натрия	6,0
			7,4
			8,5
		Фосфат калия	6,0
			7,4
			8,5
		Трометамин/HCl	6,0
			7,4
			8,5
2	200	Гистидин/HCl	6,0
			7,4
			8,5
		Цитрат*	6,0
			7,4
		Трометамин/HCl	6,0
			7,4
			8,5
		Трометамин	6,0
			7,4
			8,5
		Фосфат натрия	6,0
			7,4
			8,5
		Фосфат калия	6,0
7,4			
			8,5

*Вследствие низкого рКа буфера нельзя было обеспечить стабильное значение pH 8,5.

Схема эксперимента.

Твердый фуросемид (примерно 100 мг) добавляли к буферным растворам (2 мл) до насыщения смеси (примерно 50 мг/мл).

Скрининг I: Значение pH устанавливали после приготовления и в каждый момент времени с использованием основания (NaOH, 1 М).

Скрининг II: Растворимость обеспечивали путем обработки ультразвуком (20 мин) после начала приготовления и затем pH устанавливали (только после обработки ультразвуком) с использованием основания (NaOH, 1 или 12 М).

Образцы переворачивали в течение 48 ч в условиях окружающей среды и с защитой от света.

В моменты времени t=2 ч, t=24 ч и t=48 ч твердые вещества удаляли из образцов центрифугированием и для надосадочных жидкостей определяли внешний вид, pH, осмолярность и извлечение (анализ

посредством HPLC).

Результаты.

Результаты экспериментов приведены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Результаты исследований растворимости (скрининг I)

Тип буфера	Целевое значение pH	Момент времени	Среднее значение RT [мин]	Среднее значение площади пика [mAu]	Кажущееся значение pH	Внешний вид	Средняя с(фуросемид) [мг/мл]	Стандартное отклонение [мг/мл]	RSD [%]	Извлечение [%] ^a	Осмолярность [мосм/кг]
~50 мМ Фосфат натрия	6,0	t 2 ч	9,43	22197	6,10	Очень мутный	0,02	0,00	19,2*	100	212
		t 24 ч	9,62	345032	6,17	Мутный	2,70	0,24	9,0*	11415	118
		t 48 ч	9,57	336909	6,38	Мутный	3,06	0,63	20,5*	12945	141
	7,4	t 2 ч	9,42	1782711	6,90	Мутный	17,17	0,71	4,1	100	232
		t 24 ч	9,40	2676432	6,90	Мутный	25,65	1,02	4,0	149	233
		t 48 ч	9,58	2501189	7,01	Мутный	23,96	1,11	4,6	139	237
	8,5	t 2 ч	9,45	2376815	6,90	Немного мутный	22,76	0,62	2,7	100	241
		t 24 ч	9,52	3117374	6,90	Немного мутный	29,53	0,92	3,1	130	242
		t 48 ч	9,47	3342401	7,01	Немного мутный	32,01	0,83	2,6	141	276
~50 мМ Фосфат калия	6,0	t 2 ч	9,49	261577	6,10	Очень мутный	2,33	0,02	0,9	100	108
		t 24 ч	9,50	290867	6,11	Мутный	2,77	0,09	3,2	119	105
		t 48 ч	9,52	256901	6,19	Мутный	2,43	0,04	1,5	104	115
калия	7,4	t 2 ч	9,45	2066328	6,80	Мутный	19,76	0,29	1,5	100	193
		t 24 ч	9,55	2788914	6,95	Мутный	26,73	1,00	3,7	135	190
		t 48 ч	9,60	2558554	7,04	Мутный	24,51	0,56	2,3	124	213
	8,5	t 2 ч	9,52	3380843	6,90	Немного мутный	32,45	1,26	3,9	100	265
		t 24 ч	9,37	4673867	7,05	Немного мутный	44,94	2,88	6,4	138	255
		t 48 ч	9,63	3634968	7,06	Немного мутный	40,76	0,66	1,6	126	283
~50 мМ трометамин /HCl	6,0	t 2 ч	9,60	73912	6,20	Очень мутный	0,52	0,02	3,0	100	124
		t 24 ч	9,44	219362	5,80	Мутный	1,92	0,04	2,2	371	129
		t 48 ч	9,55	254334	6,07	Мутный	2,37	0,10	4,3	457	133
	7,4	t 2 ч	9,57	1589821	6,80	Мутный	15,16	0,30	2,0	100	165
		t 24 ч	9,44	2201742	6,80	Мутный	21,07	0,28	1,3	139	181
		t 48 ч	9,44	1767996	6,80	Мутный	16,88	1,59	9,4	111	186
	8,5	t 2 ч	9,64	4080795	7,00	Немного мутный	39,21	0,99	2,5	100	242
		t 24 ч	9,37	5061242	7,13	Немного мутный	48,68	1,76	3,6	124	239
		t 48 ч	9,55	4359878	6,99	Немного мутный	44,24	3,78	8,5	113	258

^a Извлечение [%] = установлено равным 100 для 12 ч.

*Результаты измерений для двукратных анализов.

Результаты исследований растворимости (скрининг II)

Тип буфера	Целевое значение pH	Момент времени	Среднее значение RT [мин]	Среднее значение площади пика [mAu]	Кажущееся значение pH	Внешний вид	Средняя с(фуросемид) [мг/мл]	Стандартное отклонение [мг/мл]	%RSD	Извлечение [%] ^a	Осмолярность [мосм/кг]
200 мМ Гистидин/HCl	6,0	t 2 ч	11,82	374540	6,1	Очень мутный	BLQ	NA	NA	NA	441
		t 24 ч	11,39	191961	6,2	Очень мутный	2,81	0,02	0,7	NA	392
		t 48 ч	11,42	173725	6,2	Очень мутный	2,54	0,00	0,1	NA	477
	7,4	t 2 ч	11,61	2284085	7,6	Мутный	25,49	0,61	2,4	100	588
		t 24 ч	11,41	1917826	7,6	Мутный	28,42	0,07	0,2	111	584
		t 48 ч	11,42	957586	7,6	Мутный	14,14	0,05	0,4	55	616
	8,5	t 2 ч	11,63	1789646	8,6	Немного мутный	18,76	0,15	0,8	100	553
		t 24 ч	11,42	1615857	8,6	Немного мутный	23,94	0,12	0,5	128	558
		t 48 ч	11,42	871724	8,6	Мутный	12,87	0,03	0,2	69	678
200 мМ Цитрат	6,0	t 2 ч	11,76	426896	6,1	Очень мутный	0,21	0,01	2,9	100	516
		t 24 ч	11,41	119426	6,1	Очень мутный	1,74	0,01	0,7	829	533
		t 48 ч	11,44	86361	6,1	Очень мутный	1,25	0,00	0,1	595	557
	7,4	t 2 ч	11,67	1063430	7,6	Мутный	8,89	0,11	1,2	100	488
		t 24 ч	11,38	691059	7,4	Мутный	10,22	0,03	0,3	115	484
		t 48 ч	11,42	388579	7,4	Мутный	5,73	0,03	0,5	64	549
200 мМ трометамин/HCl	6,0	t 2 ч	11,75	626638	6,1	Очень мутный	2,62	0,11	4,4	100	121
		t 24 ч	11,42	194823	6,1	Очень мутный	2,86	0,00	0,2	109	114
		t 48 ч	11,42	231207	6,2	Очень мутный	3,47	0,01	0,2	132	127
	7,4	t 2 ч	11,72	2552568	7,0	Мутный	29,14	0,27	0,9	100	232
		t 24 ч	11,43	2020974	7,0	Мутный	29,95	0,11	0,4	103	215
		t 48 ч	11,42	2025794	7,0	Мутный	29,85	0,10	0,2	102	233
	8,5	t 2 ч	11,71	4020943	8,8	Немного мутный	50,92	2,44	7,3	100	177
		t 24 ч	11,44	3021911	8,3	Немного мутный	44,80	0,07	0,2	88	257
		t 48 ч	11,43	2009714	8,6	Мутный	29,61	0,54	0,2	58	252
200 мМ трометамин	6,0	t 2 ч	11,93	1279330	6,1	Очень мутный	11,93	0,05	0,4	100	403
		t 24 ч	11,44	217301	6,3	Очень мутный	3,19	0,02	0,5	27	406
		t 48 ч	11,44	215822	6,2	Очень мутный	3,24	0,00	0,1	27	446
	7,4	t 2 ч	11,82	3578860	7,6	Немного мутный	43,09	1,99	4,6	100	434
		t 24 ч	11,44	2711852	7,6	Немного мутный	40,20	0,08	0,2	93	481
		t 48 ч	11,43	2717488	7,6	Немного мутный	40,01	0,11	0,3	93	482
	8,5	t 2 ч	11,83	3258887	8,7	Немного	38,89	0,16	0,4	100	403

						мутный					
		t 24 ч	11,43	2736373	8,7	Немного мутный	40,56	0,07	0,2	104	347
		t 48 ч	11,43	2770650	8,7	Немного мутный	40,79	0,66	1,6	105	433
200 мМ Фосфат натрия	6,0	t 2 ч	11,44	110543	5,9	Очень мутный	1,70	0,02	0,9	100	388
		t 24 ч	11,42	134417	5,9	Очень мутный	2,00	0,04	2,0	118	399
		t 48 ч	11,42	144645	6,2	Мутный	2,15	0,02	1,0	126	393
	7,4	t 2 ч	11,43	629428	7,5	Мутный	9,32	0,13	1,4	100	330
		t 24 ч	11,43	733746	7,2	Мутный	10,79	0,16	1,5	116	310
		t 48 ч	11,42	957966	7,3	Немного мутный	14,08	0,08	0,5	151	310
	8,5	t 2 ч	11,41	586353	8,6	Мутный	8,69	0,08	1,0	100	282
		t 24 ч	11,43	694568	8,4	Мутный	10,21	0,04	0,4	117	267
		t 48 ч	11,42	964511	8,4	Немного мутный	14,17	0,25	1,7	163	285
200 мМ Фосфат калия	6,0	t 2 ч	11,42	110247	5,8	Очень мутный	1,69	0,02	1,0	100	384
		t 24 ч	11,42	120065	6,2	Очень мутный	1,79	0,01	0,3	106	383
		t 48 ч	11,41	136073*	6,1	Мутный	2,02*	0,04*	1,86*	120*	376
	7,4	t 2 ч	11,43	1255655	7,2	Мутный	18,53	0,05	0,3	100	462
		t 24 ч	11,42	1749176	7,4	Мутный	25,68	0,23	0,9	139	471
		t 48 ч	11,42	2255569	7,4	Немного мутный	33,11	0,23	0,7	179	481
8,5	t 2 ч	11,41	1082568	8,4	Мутный	15,98	0,09	0,6	100	487	
	t 24 ч	11,42	1492050	8,6	Мутный	21,91	0,45	2,0	137	497	
	t 48 ч	11,41	2085497	8,7	Немного мутный	30,62	0,45	1,5	192	423	

^a Извлечение [%] = установлено равным 100 для t 2 ч.

*Результаты измерений для двукратных анализов.

BLQ = ниже предела количественного определения.

NA = данных нет.

Установлено, что растворимости зависят от типа буфера (при более значительных концентрациях буфера) и они увеличивались при повышении pH.

Цикл I скрининга pH.

Растворимость фуросемида сначала определяли в фосфате натрия, фосфате калия и буферах трометамин/HCl при концентрации, равной 50 мМ.

Значительное изменение pH наблюдали для исследуемых образцов при pH ≥ 7,4 в течение 48 ч вследствие влияния API (активный фармацевтический ингредиент). Это изменение наблюдали в каждый момент времени, что указывает на низкие скорости растворения фуросемида в буферных средах.

Максимальные равновесные растворимости невозможно было определить для pH 7,4 и 8,5, поскольку pH снижался примерно до pH 7 (изменение вследствие влияния API). Изменения pH не наблюдали при pH 6,0.

Обычно наблюдали увеличение растворимостей при более высоких значениях pH. Фуросемид обладал наибольшими растворимостями, равными примерно 40 мг/мл. Все типы буферов, видимо, приводили к сходным растворимостям.

Все образцы оказывались гипотоническими с увеличением осмолярности при более высоких значениях pH вследствие увеличенной растворимости фуросемида.

Цикл II скрининга pH.

Зависимость растворимости фуросемида от pH определяли при увеличенной концентрации буфера, равной 200 мМ, в использованных ранее буферах, а также для гистидин/HCl, цитрата и трометамин в диапазоне pH 6,0-8,5. Кроме того, исследуемые образцы обрабатывали ультразвуком до регулирования pH для содействия растворению API и сведения к минимуму изменений pH во время исследований.

При исследованиях наблюдали лишь небольшие изменения pH (0,4 единицы pH), вероятно, вследствие повышенной концентрации буфера и начальной обработки ультразвуком, которая увеличивала скорости растворения.

Пересыщение, вероятно, вызванные обработкой ультразвуком, наблюдали в моменты времени t=2 ч и t=24 ч для некоторых буферов.

Все исследуемые буферы приводили к низким растворимостям при рН 6,0 и показано, что они способствовали равным 8 мг/мл растворимостям при более высоких рН.

Фосфат калия, видимо, приводит к более значительным растворимостям (2-кратно), чем фосфат натрия при более высоких рН.

Буферы на основе трометамин приводит к наибольшим растворимостям растворимости при более высоких рН (примерно 40 мг/мл).

Обычно увеличение концентраций АРІ коррелировало с увеличенными значениями осмолярности. Небольшие отклонения от этой зависимости наблюдали для исследуемых растворов фосфата натрия.

Пример 2. Влияние инертных наполнителей на растворимость фуросемида в жидких фармацевтических препаратах.

Растворимость фуросемида определяли в разбавителях, охватывающих ассортимент инертных наполнителей (отдельных или смесей), которые считаются полностью безопасными и совместимыми для подкожного введения. На основании данных исследований зависимости растворимости от рН трометамин выбран в качестве основного буферного компонента. Сводка данных по проведенным скринингам приведена в табл. 4.

Таблица 4

Обзор исследований растворимости в зависимости от инертного наполнителя

Исследование №	Назначение/задача
1	Растворимость инертного наполнителя (48 ч) Целевая с(фуросемид) = 100 мг/мл Исследуемые растворы: отдельные инертные наполнители неразбавленные или в водных растворах (не забуференных) Инертные наполнители: NMP, бензиловый спирт, этанол, глицерин, PEG 3350, PG, Tween 80, PVP K12, β-циклодекстрин рН=7,4
2	Растворимость инертного наполнителя (48 ч) Целевая с(фуросемид) = 100 мг/мл Исследуемые растворы: отдельные инертные наполнители неразбавленные или в водных растворах (не забуференных и без регулирования рН) Инертные наполнители: NMP, бензиловый спирт, этанол, глицерин, PEG 3350, PG, Tween 80, PVP K12, β -циклодекстрин
3	Растворимость инертного наполнителя (48 ч) Целевая с(фуросемид) = 100 мг/мл Исследуемые растворы: отдельные инертные наполнители в забуференных растворах Инертные наполнители: NMP, бензиловый спирт, этанол, глицерин, PEG 3350, PG, Tween 80, PVP K12, β-циклодекстрин Концентрация буфера: 100 мМ трометамин рН: 7,4
4	Схема полного факториального исследования (48 ч) Целевая с(фуросемид) = 150 мг/мл Исследуемые растворы: инертные наполнители (отдельные и смеси) в забуференных растворах Инертные наполнители: NMP и бензиловый спирт

	Концентрации буфера: 50 и 100 мМ трометамин рН: 7,4
5	Растворимость инертного наполнителя (48 ч) Целевая с(фуросемид) = 100 мг/мл Исследуемые растворы: отдельные инертные наполнители в забуференных растворах Инертные наполнители: NMP, бензиловый спирт, глицерин и PEG 3350 Концентрации буфера: 100 мМ трометамин рН: 6,0
6	Растворимость инертного наполнителя (48 ч) Целевая с(фуросемид) = 300 мг/мл Исследуемые растворы: смеси инертных наполнителей в забуференных растворах Инертные наполнители: NMP и бензиловый спирт Концентрация буфера: 100 мМ трометамин рН: 4,0, 5,0, 6,0, 7,4

Схема эксперимента.

Твердый фуросемид добавляли к буферным растворам (2 мл) до насыщения смеси. Растворимость обеспечивали путем обработки ультразвуком (20 мин) после начала приготовления и затем рН устанавливали (только после обработки ультразвуком) с использованием основания (NaOH, 12 М).

Образцы переворачивали в течение 48 ч в условиях окружающей среды и с защитой от света.

В моменты времени $t=2$ ч, $t=24$ ч и $t=48$ ч твердые вещества удаляли из образцов центрифугированием и для надосадочных жидкостей определяли внешний вид, рН, осмолярность и извлечение (анализ посредством HPLC).

Результаты.

Результаты экспериментов приведены в табл. 5-8.

Растворимости в исследованиях I и II невозможно было определить вследствие низких значений рН и значительных изменений рН.

Результаты исследований растворимости в зависимости от инертного наполнителя (исследование 3)

Состав разбавителя (рН 7,4)	Момент времени	Среднее значение RT [мин]	Среднее значение площади пика [mAu]	Кажущееся значение рН	Внешний вид	Средняя с[фуросемид] (мг/мл)	Стандартное отклонение [мг/мл]	RSD [%]	Извлечение [%]	Осмоляльность [мосм/кг]
100 мМ трометамин (контроль)	t 2 ч	11,40	1825515	7,1	Мутный	53,53	0,85	1,59	100	297
	t 24 ч	11,81	1786669	7,8	Мутный	50,43	0,09	0,18	94	272
	t 48 ч	11,82	1749022	7,6	Мутный	48,93	0,29	0,59	91	279
100 мМ трометамин 5% этанол	t 2 ч	11,41	1877232	7,5	Мутный	55,07	1,15	2,1	100	1163
	t 24 ч	11,81	1831928	7,9	Мутный	51,72	0,43	0,8	94	1173
	t 48 ч	11,81	1818127	7,9	Мутный	50,87	0,45	0,9	92	1159
100 мМ трометамин, 2% бензиловый спирт	t 2 ч	11,42	2718702	7,7	Немного мутный	80,13	0,18	0,2	100	454
	t 24 ч	11,81	2698375	7,7	Немного мутный	76,32	0,23	0,3	95	450
	t 48 ч	11,82	2681230	7,7	Немного мутный	75,15	0,54	0,7	94	449
100 мМ трометамин, 20% Глицерин	t 2 ч	11,41	2310442	7,1	Мутный	67,97	0,49	0,7	100	За пределами диапазона
	t 24 ч	11,82	2266515	7,8	Мутный	64,06	0,13	0,2	94	За пределами диапазона
	t 48 ч	11,83	2261250	7,8	Мутный	63,34	0,48	0,8	93	За пределами диапазона
100 мМ трометамин, 20% N-Метилпирролидон	t 2 ч	11,40	3029623	7,4	Прозрачный	89,39	0,50	0,6	100	За пределами диапазона
	t 24 ч	11,82	3128866	7,8	Прозрачный	88,54	0,97	1,1	99	За пределами диапазона
	t 48 ч	11,83	3108641	7,8	Прозрачный	87,17	0,63	0,7	98	За пределами диапазона
100 мМ трометамин, 4% Полиэтиленгликоль 3350	t 2 ч	11,40	2481519	7,4	Немного мутный	73,07	0,22	0,3	100	404
	t 24 ч	11,81	2456383	7,9	Немного мутный	69,45	0,09	0,1	95	387
	t 48 ч	11,82	2387681	7,5	Немного мутный	66,89	0,78	1,2	92	394
100 мМ трометамин, 1% Пропиле	t 2 ч	11,40	2049508	7,6	Мутный	60,20	0,24	0,4	100	433
	t 24 ч	11,82	1962976	7,5	Мутный	55,44	0,38	0,7	92	414
	t 48 ч	11,82	1951402	7,8	Мутный	54,62	0,39	0,7	91	421

нгликоль										
100 мМ	t 2 ч	11,40	1900447	7,8	Мутный	55,77	1,29	2,3	100	304
тромаметамин, 0,3% Полисор бат 80	t 24 ч	11,81	1853124	8,1	Мутный	52,32	0,28	0,5	94	334
	t 48 ч	11,82	1836260	7,5	Мутный	51,38	0,98	1,9	92	336
100 мМ	t 2 ч	11,40	2230107	7,6	Мутный	65,58	0,29	0,4	100	350
тромаметамин, 2% Повидон К12	t 24 ч	11,81	2239373	7,9	Очень мутный	63,29	0,55	0,9	97	307
	t 48 ч	11,83	2193443	8,0	Очень мутный	61,43	0,70	1,1	94	284
100 мМ	t 2 ч	11,40	2007575	7,2	Мутный	58,96	0,19	0,3	100	290
тромаметамин, 1% β-Циклодекстрин	t 24 ч	11,83	1967418	7,8	Мутный	55,56	0,32	0,6	94	274
	t 48 ч	11,82	1934515	7,6	Мутный	54,15	0,38	0,7	92	278

^a Извлечение [%] = установлено равным 100 для 12 ч.

Таблица 6

Результаты исследований растворимости в зависимости от инертного наполнителя (исследование 4)

Состав разбавителя	Момент времени	Среднее значение RT [мин]	Среднее значение площади пика [mAu]	Кажущееся значение pH	Внешний вид	Средняя с(фурозем) [мг/мл]	Стандартное отклонение [мг/мл]	RSD [%]	Извлечение [%] ^a	Осмоляльность [мосм/кг]
50 мМ трометамин, 5% NMP	t 2 ч	11,39	3031917	7,4	Мутный	86,72	1,44	1,66	100	706
	t 24 ч	11,40	2888759	7,3	Мутный	82,58	1,10	1,33	95	709
	t 48 ч	11,42	2787244	7,4	Мутный	79,65	1,21	1,52	92	671
50 мМ трометамин, 20% NMP	t 2 ч	11,39	4182448	7,1	Прозрачный	119,94	0,37	0,3	100	За пределами диапазона
	t 24 ч	11,41	4154858	7,1	Прозрачный	119,14	0,41	0,3	99	За пределами диапазона
	t 48 ч	11,41	4118507	6,8	Прозрачный	118,09	0,25	0,2	98	За пределами диапазона
50 мМ трометамин, 5% NMP, 2% бензиловый спирт	t 2 ч	11,38	3728344	7,3	Мутный	106,83	1,80	1,7	100	760
	t 24 ч	11,41	3696317	7,3	Немного мутный	105,90	0,29	0,3	99	774
	t 48 ч	11,42	3572812	7,3	Немного мутный	102,34	0,74	0,7	96	782
50 мМ трометамин, 20% NMP, 2%	t 2 ч	11,40	4170808	7,3	Прозрачный	119,60	2,49	2,1	100	За пределами диапазона
	t 24 ч	11,41	4164340	7,4	Прозрачный	119,42	0,85	0,7	100	За пределами диапазона

бензиловый спирт	t 48 ч	11,41	4152066	7,4	Прозрачный	120,95	1,77	1,5	101	За пределами диапазона
100 мМ трометамин, 5% NMP	t 2 ч	11,40	3128302	7,4	Мутный	89,50	2,01	2,2	100	786
	t 24 ч	11,41	3118246	7,3	Немного мутный	89,21	0,26	0,3	100	752
	t 48 ч	11,42	3006231	7,3	Немного мутный	87,42	0,58	0,7	98	754
100 мМ трометамин, 20% NMP	t 2 ч	11,39	4130107	7,4	Прозрачный	118,43	0,23	0,2	100	За пределами диапазона
	t 24 ч	11,40	4116277	7,3	Прозрачный	118,03	0,92	0,8	100	За пределами диапазона
	t 48 ч	11,41	4112130	7,4	Прозрачный	119,79	1,42	1,2	101	За пределами диапазона
100 мМ трометамин, 5% NMP, 2% бензиловый спирт	t 2 ч	11,41	4121812	7,4	Прозрачный	118,19	0,32	0,3	100	848
	t 24 ч	11,42	3969948	7,4	Прозрачный	113,80	0,58	0,5	96	875
	t 48 ч	11,41	3896373	7,4	Немного мутный	113,47	0,53	0,5	96	875
100 мМ трометамин, 20% NMP, 2% бензиловый спирт	t 2 ч	11,40	4094348	7,5	Прозрачный	117,40	0,24	0,2	100	За пределами диапазона
	t 24 ч	11,41	4096567	7,3	Прозрачный	117,46	1,14	1,0	100	За пределами диапазона
2% бензиловый спирт					й					диапазона
	t 48 ч	11,41	4071543	7,4	Прозрачный	118,60	0,98	0,8	101	За пределами диапазона
75 мМ трометамин, 12,5% NMP, 1% бензиловый спирт	t 2 ч	11,40	4160110	7,4	Прозрачный	119,30	0,24	0,2	100	1587
	t 24 ч	11,42	4025902	7,4	Прозрачный	115,42	4,32	3,7	97	1576
	t 48 ч	11,41*	4421340*	7,4	Прозрачный	128,83*	4,73*	3,7*	108*	1590

^a Извлечение [%] = установлено равным 100 для 12 ч.

*Результаты измерений для двукратных анализов.

Таблица 7

Результаты исследований растворимости в зависимости от инертного наполнителя (исследование 5)

Разбавитель (рН 6,0)	Момент времени	Среднее значение RT [мин]	Среднее значение площади пика [mAu]	Кажущееся значение рН	Внешний вид	Средняя с[фуросемид] (мг/мл)	Стандартное отклонение [мг/мл]	RSD [%]	Извлечение [%]	Осмоляльность [мосм/кг]
100 мМ трометамин, 2% бензиловый спирт	t 2 ч	11,41	143472	6,2	Очень мутный	4,08	0,04	0,98	100	393
	t 24 ч	11,42	141460	5,8	Очень мутный	4,06	0,03	0,77	99	401
	t 48 ч	11,39	146503	5,8	Очень мутный	4,15	0,07	1,69	102	394

					мутный						
100 мМ тротетам ин, 4% PEG 3350	t 2 ч	11,41	151028	5,9	Очень мутный	4,32	0,03	0,7	100	270	
	t 24 ч	11,42	152347	6,1	Очень мутный	4,40	0,03	0,6	102	272	
	t 48 ч	11,40	154068	5,8	Очень мутный	4,38	0,01	0,2	102	268	
100 мМ тротетам ин, 20% Глицерин	t 2 ч	11,42	114569	6,1	Очень мутный	3,17	0,06	1,9	100	За пределами диапазона	
	t 24 ч	11,41	115134	6,1	Очень мутный	3,23	0,05	1,6	102	За пределами диапазона	
	t 48 ч	11,40	115883	5,7	Очень мутный	3,18	0,05	1,6	100	За пределами диапазона	
100 мМ тротетам ин, 20% NMP	t 2 ч	11,42	346422	6,1	Очень мутный	10,50	0,06	0,6	100	За пределами диапазона	
	t 24 ч	11,42	346383	6,1	Очень мутный	10,53	0,12	1,2	100	За пределами диапазона	
	t 48 ч	11,39	346516	5,6	Очень мутный	10,48	0,06	0,6	100	За	
					мутный					пределами диапазона	

^a Извлечение [%] = установлено равным 100 для 12 ч.

Таблица 8

Результаты исследований растворимости в зависимости от инертного
наполнителя (исследование 6)

Разбавите ль	Момент времени	Среднее значение RT [мин]	Среднее значение площади пика [mAu]	Кажущес я значение pH	Внешни й вид	Средняя с(фуросеми д) [мг/мл]	Стандартн ое отклонени е [мг/мл]	RSD [%]	Извлечен ие [%]	Осмоляльно сть [мосм/кг]
100 мМ тротетам ин pH=4,0, 25% NMP, 2% бензилов ый спирт	t 2 ч	11,43	12584	3,9	Очень мутный	BLQ	NA	NA	NA	За пределами диапазона
	t 24 ч	11,41*	12008*	3,6	Очень мутный	BLQ*	NA	NA	NA	За пределами диапазона
	t 48 ч	11,42*	39411*	4,7	Очень мутный	0,75*	0,09*	11,8*	NA*	За пределами диапазона
100 мМ тротетам ин pH 5,0, 25% NMP, 2%	t 2 ч	11,43	59108	5,0	Очень мутный	1,34	0,05	3,5	100	За пределами диапазона
	t 24 ч	11,42	57529	4,6	Очень мутный	1,35	0,05	3,5	101	За пределами

бензиловый спирт	t 48 ч	11,42	92084	5,1	Очень мутный	2,42	0,02	0,9	181	За пределами диапазона
100 мМ трометамин pH 6,0, 25% NMP, 2% бензиловый спирт	t 2 ч	11,42	599711	6,0	Очень мутный	18,42	0,09	0,5	100	За пределами диапазона
	t 24 ч	11,42	606643	5,8	Очень мутный	18,74	0,13	0,7	102	За пределами диапазона
	t 48 ч	11,42	614155	6,1	Очень мутный	18,94	0,10	0,5	103	За пределами диапазона
100 мМ трометамин pH 7,4, 25% NMP, 2% бензиловый спирт	t 2 ч	11,43	6752752	7,3	Мутный	212,77	1,74	0,8	100	За пределами диапазона
	t 24 ч	11,43	7144685	7,3	Мутный	225,86	4,37	1,9	106	За пределами диапазона
	t 48 ч	11,43	6669530	7,0	Мутный	210,51	1,27	0,6	99	За пределами диапазона

^a Извлечение [%] = установлено равным 100 для 12 ч.

*Результаты измерений для двукратных анализов.

Исследования растворимости в зависимости от инертного наполнителя (исследования 1 и 2).

Предпринята попытка определения растворимости фуросемида в растворах в не забуференных инертных наполнителях, значение pH устанавливали равным 7,4 сильным основанием (NaOH). Растворимости невозможно было определить, поскольку значение pH не было стабильным во время приготовления образца (исследование 1).

Предпринята попытка определения растворимости фуросемида в растворах в инертных наполнителях без регулирования pH. Все исследуемые образцы обладали очень низкими растворимостями (ниже предела количественного определения), вероятно, вследствие низких pH, обусловленных значениями pKa API.

Исследование растворимости в зависимости от инертного наполнителя (исследование 3).

Растворимость фуросемида определяли в забуференных растворах инертного наполнителя (троеметамин) при pH 7,4. Установлено, что N-метилпирролидон (NMP, 20%) приводит к наибольшей растворимости (примерно 87 мг/мл), которая поддерживалась в течение 48 ч. Максимальную растворимость невозможно было определить, поскольку никогда не обеспечивалось насыщение.

При некоторых условиях во время исследований обнаружены изменения pH (до 0,7 pH единицы).

Бензиловый спирт (BA, 2%), глицерин (20%) и полиэтиленгликоль (4%) приводили к наибольшим растворимостям фуросемида (примерно 60-75 мг/мл), которая поддерживалась в течение 48 ч.

Осмолярности невозможно было точно определить вследствие наличия органических веществ в некоторых препаратах.

Исследование растворимости в зависимости от инертного наполнителя (исследование 4).

Полное факториальное исследование проводили для определения оптимальных количеств NMP, бензилового спирта и буфера (троеметамин), необходимых для обеспечения наибольшей растворимости. Также исследовали все возможные синергетические эффекты, обусловленные разными комбинациями инертных наполнителей.

При исследованиях обнаружены небольшие изменения pH (до 0,3 единицы pH).

Наибольшая растворимость (>120 мг/мл) всегда обеспечивалась при наибольших концентрациях NMP (20%).

Установлено, что для обеспечения растворимости >100 мг/мл необходимы минимальные концентрации, равные 5% для NMP, в комбинации с 2% бензилового спирта.

Растворимость фуросемида была наибольшей при больших количествах NMP и BA и относительно не менялась при изменении концентрации буфера.

При низких содержаниях NMP более высокая концентрация буфера, видимо, приводила к немного более высоким растворимостям.

Влияние NMP было сильнее при низких содержаниях BA и влияние BA было сильнее при низких содержаниях NMP. Оба являются соразстворителями и, вероятно, растворяют фуросемид по одному ме-

ханизму.

Осмолярности невозможно было точно определить вследствие наличия органических веществ исследуемых разбавителей.

Исследование растворимости в зависимости от инертного наполнителя (исследование 5).

Растворимость фуросемида определяли в забуференных растворах инертного наполнителя (триметамин) при pH 6,0.

При исследованиях обнаружены небольшие изменения pH (до 0,4 единицы pH).

Растворимости менялись в диапазоне примерно 3-10 мг/мл. N-Метилпирролидон (20%) приводил к наибольшей растворимости (примерно 10 мг/мл), которая поддерживалась в течение 48 ч.

Все растворы выглядели мутными, что указывало на насыщение для каждого раствора.

Осмолярности невозможно было точно определить вследствие наличия органических веществ исследуемых разбавителей.

Исследование растворимости в зависимости от инертного наполнителя (исследование 6).

Растворимость фуросемида определяли в забуференных растворах инертного наполнителя (N-метилпирролидон, бензиловый спирт, триметамин) при pH, равных 4,0, 5,0, 6,0 и 7,4.

Изменения pH, равные 0,7 единицы, наблюдали для исследуемых образцов при pH 4,0.

Растворимость значительно увеличивалась в диапазоне pH 6-7,4. Максимальная наблюдавшаяся растворимость фуросемида равнялась примерно 210 мг/мл при pH 7,4.

Все растворы выглядели мутными, что указывало на насыщение для каждого раствора. Вязкость исследуемых образцов, видимо, увеличивалась при наибольших концентрациях (примерно 200 мг/мл).

Осмолярности невозможно было точно определить вследствие наличия органических веществ исследуемых разбавителей.

Пример 3. Методика приготовления жидкого препарата фуросемида (107 мг/мл фуросемида, 50 мМ триметамин, 10% (мас./об.) N-метилпирролидона, 2% (мас./об.) бензилового спирта).

В следующем примере описана методика приготовления жидкого препарата, содержащего 107 мг/мл фуросемида.

30,5 г триметамин (USP), 500,5 г N-метилпирролидона (USP) и 100,0 г бензилового спирта (USP) отвешивали и помещали в мерную колбу объемом 5 л. К этому добавляли примерно 2,5 л сверхчистой воды и затем перемешивали с помощью магнитной мешалки. После растворения твердого вещества добавляли 537,5 г фуросемид (USP) и получали суспензию. После примерно 30 мин дополнительного перемешивания pH суспензии/раствора устанавливали равным 7,4 с помощью 10н. раствора гидроксида натрия (требовалось ~181,0 мл 10н. раствора гидроксида натрия). Перемешивание продолжали в течение еще 30 мин и затем объем раствора доводили до метки сверхчистой водой. В заключение проверяли pH раствора и устанавливали, что он равен 7,5.

Включение в качестве ссылки.

Полное раскрытие всех патентных документов и научных статей, цитированных в настоящем изобретении, включено в настоящее изобретение в качестве ссылки для всех объектов.

Эквиваленты

Настоящее изобретение можно осуществлять в других особых формах без отклонения от его сущности или существенных характеристик. Поэтому предшествующие варианты осуществления во всех отношениях следует считать иллюстративными, а не ограничивающими описанное изобретение. Таким образом, объем настоящего изобретения описывается прилагаемой формулой изобретения, а не предшествующим описанием, и все изменения, входящие в значение и объем эквивалентности формулы изобретения, входят в его объем.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкий фармацевтический состав для подкожного введения, содержащий:

(i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, где количество одного или более фармацевтически приемлемых наполнителей в жидком фармацевтическом составе составляет от примерно 0,1 до примерно 30% (мас./мас.); и

(iii) фармацевтически приемлемый буфер, где фармацевтически приемлемый буфер представляет собой триметамин или его фармацевтически приемлемую соль и концентрация триметамин в жидком фармацевтическом составе составляет от примерно 25 до примерно 150 мМ,

где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом составе составляет от примерно 60 до примерно 250 мг/мл и где pH жидкого фармацевтического состава составляет от примерно 6,5 до примерно 8,5.

2. Жидкий фармацевтический состав по п.1, где один или более фармацевтически приемлемых наполнителей выбраны из группы, состоящей из этанола, бензилового спирта, глицерина, N-метилпирролидона (NMP), хлорида натрия, полиэтиленгликоля (PEG), пропиленгликоля, полисорбата, поливинилпирролидона (PVP), циклодекстрина и любой их комбинации.

3. Жидкий фармацевтический состав по п.1, где один или более фармацевтически приемлемых наполнителей включает бензиловый спирт, полисорбат или их комбинацию.

4. Жидкий фармацевтический состав по п.3, где один или более фармацевтически приемлемых наполнителей включает бензиловый спирт и количество бензилового спирта в жидком фармацевтическом составе составляет от примерно 0,1 до примерно 10% (мас./мас.).

5. Жидкий фармацевтический состав по п.3, где один или более фармацевтически приемлемых наполнителей включает бензиловый спирт и количество бензилового спирта в жидком фармацевтическом составе составляет от примерно 0,5 до примерно 5% (мас./мас.).

6. Жидкий фармацевтический состав по любому из пп.1-5, где концентрация трометамин или его фармацевтически приемлемой соли в жидком фармацевтическом составе составляет от примерно 25 до примерно 100 мМ.

7. Жидкий фармацевтический состав, содержащий:

(i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) от примерно 0,5 до примерно 5% (мас./мас.) бензилового спирта и

(iii) от примерно 25 до примерно 150 мМ трометамин или его фармацевтически приемлемой соли, где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом составе составляет от примерно 60 до примерно 250 мг/мл и где рН жидкого фармацевтического состава составляет от примерно 6,5 до примерно 8,5.

8. Жидкий фармацевтический состав по п.7, где количество бензилового спирта в жидком фармацевтическом составе составляет от примерно 1,0 до примерно 3,5% (мас./мас.).

9. Жидкий фармацевтический состав по п.7 или 8, где количество трометамин или его фармацевтически приемлемой соли в жидком фармацевтическом составе составляет от примерно 25 до примерно 100 мМ.

10. Жидкий фармацевтический состав по любому из пп.1-9, где рН жидкого фармацевтического состава составляет от примерно 7,0 до примерно 8,0.

11. Жидкий фармацевтический состав, содержащий:

(i) фуросемид или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) от примерно 1 до примерно 3,5% (мас./мас.) бензилового спирта и

(iii) от примерно 25 до примерно 100 мМ трометамин или его фармацевтически приемлемой соли, где концентрация фуросемида в жидком фармацевтическом составе составляет от примерно 60 до примерно 250 мг/мл и где рН жидкого фармацевтического состава составляет от примерно 6,5 до примерно 8,5.

12. Жидкий фармацевтический состав по любому из пп.1-11, дополнительно содержащий одно или более из воды; регулятора рН и регулятора осмоляльности.

13. Жидкий фармацевтический состав по п.12, где регулятор рН выбран из группы, состоящей из гидроксида калия, гидроксида натрия, хлористоводородной кислоты и их комбинаций; и регулятор осмоляльности выбран из группы, состоящей из хлорида натрия, хлорида калия и их комбинаций.

14. Применение жидкого фармацевтического состава по любому из пп.1-13 для лечения застоя, отека, перегрузки жидкостью или гипертензии у пациента, нуждающегося в этом.

15. Применение по п.14, где жидкий фармацевтический состав вводят пациенту с помощью подкожной инъекции или подкожного вливания.

16. Применение по п.14 или 15, где жидкий фармацевтический состав вводят пациенту с помощью подкожного вливания с использованием носимой системы для подкожной доставки.

17. Применение по п.16, где носимая система для подкожной доставки представляет собой насосное устройство.

18. Набор для лечения застоя, отека, перегрузки жидкостью или гипертензии, включающий жидкий фармацевтический состав по любому из пп.1-13, и инструкцию для лечения застоя, отека, перегрузки жидкостью или гипертензии.

19. Набор по п.18, дополнительно содержащий носимую систему для подкожной доставки.

20. Набор по п.19, где носимая система для подкожной доставки представляет собой насосное устройство.

